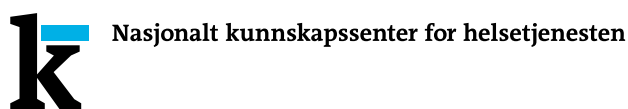


# Protonterapi

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 11–2006

Medisinsk metodevurdering



**Om rapporten:** dette er en gjennomgang av forskning om kliniske effekter av protonterapi mot kreft. Protonterapi er en form for strålebehandling som først ble brukt for pasienter med kreft i øyet og i hode- og halsregionen. Senere er metoden rutinemessig eller eksperimentelt tatt i bruk ved flere kreftdiagnoser, som f.eks brystkreft, lungekreft og prostatakreft. Protonterapi er ikke et etablert tilbud i Norge, men norske pasienter er behandlet i utlandet. På verdensbasis er i overkant av 40 000 pasienter behandlet med metoden. **Konklusjoner:** • Protonterapi tillater i større grad enn konvensjonell strålebehandling at stråledosen begrenses til svulstens utbredelse. Dette gir lavere stråledoser til omliggende normalt vev, og kan potensielt gi færre komplikasjoner. • Protonbehandling tillater høyere stråledoser til kreftsvulsten enn det som er mulig med konvensjonell strålebehandling, og er derfor et tilbud i første rekke til pasienter der eksisterende behandling ikke tillater at tilstrekkelig store stråledoser gis av hensyn til omliggende friskvev. • Dokumentasjonen av behandlingens effekt er i hovedsak ikke-kontrollerte studier. Det har vært gjennomført et fåtall

(fortsetter på baksiden)

## Utredningsgruppe:

Professor, dr. philos Dag Rune Olsen, Det Norske Radiumhospital (leder)

Overlege, professor dr.med. Øyvind Bruland, Det Norske Radiumhospital

Overlege dr.med. Gunilla Frykholm, St. Olavs hospital

Forskningsleder Inger Norderhaug, Kunnskapssenteret (prosjektleder)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

ISBN 82-8121-067-2 ISSN 1890-1298

nr 11-2006

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



*(fortsettelsen fra forsiden)* randomiserte kontrollerte studier, og det er kun rapportert fullstendige data fra én av disse studiene. • Det er et betydelig problem at pasientgruppene i de studier som har sammenlignet protonbehandling med annen behandling ikke er like. Protonbehandlingen er til dels heller ikke standardisert. • En stor andel av pasientene som er behandlet med protonterapi har fått sin behandling ved grunnforskningslaboratorier snarere enn ved etablerte kliniske enheter. Dette har medført til dels avgjørende begrensinger i forskningen, og kan ha påvirket kvalitet av studiene generelt. • Det anbefales at randomiserte kliniske studier gjennomføres slik at den kliniske nytteverdien av protonterapi kan dokumenteres. Dette gjelder både overlevelse, lokal svulstkontroll og komplikasjoner fra normalvev. Rapporten er bestilt av den tidligere styringsgruppen til Senter for medisinsk metodevurdering (SMM), som ble en del av Kunnskapssenteret i 2004. En utredningsgruppe med kompetanse i strålefysikk, strålebiologi, onkologi og metodevurdering har laget rapporten.

Tittel	Protonterapi
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør Berit Mørland, assisterende direktør
Forfattere	Dag Rune Olsen, Øyvind Bruland, Gunilla Frykholm, Inger Norderhaug
ISBN	82-8121-067-2
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 11 – 2006
Antall sider	63
Oppdragsgiver	Tidligere SMMs styringsgruppe

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten**

Oslo oktober 2006

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>5</b>
<b>INNLEDNING</b> .....	<b>7</b>
<b>METODE</b> .....	<b>12</b>
<b>RESULTATER</b> .....	<b>14</b>
BARN MED KREFT I CNS .....	15
KREFT I ØYET .....	17
SKALLEBASIS KORDOMER OG KONDROSARKOMER.....	19
PROSTATAKREFT .....	21
LUNGEKREFT .....	24
KREFT I LEVER .....	24
<b>ØKONOMI</b> .....	<b>25</b>
<b>ETISKE VURDERINGER VED INNFORING AV PROTONBEHANDLING</b> .....	<b>28</b>
<b>JURIDISKE ASPEKTER</b> .....	<b>30</b>
<b>DISKUSJON</b> .....	<b>34</b>
<b>EVIDENSTABELLER</b> .....	<b>35</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>59</b>

## Forord

Senter for medisinsk metodevurdering besluttet høsten 2003 å vurdere kunnskapsgrunnlaget for protonterapi, etter innspill fra senterets faglige nettverk. Senter for medisinsk metodevurdering ble en del av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten den 01.01.2004

Ekspertgruppen som har gjennomført dette arbeidet ble etablert november 2003 og har bestått av følgende personer:

Forskningsjef, professor, dr philos Dag Rune Olsen, Rikshospitalet-Radiumhospital HF (leder)

Overlege, professor dr med Øyvind Bruland, Rikshospitalet-Radiumhospital HF

Overlege dr med Gunilla Frykholm, St. Olavs hospital

Dr. philos Inger Norderhaug, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har vært prosjektkoordinator for gruppen. Overlege Jørgen Krohn, Øyeavdelingen Haukeland sykehus har bidratt med gode innspill i kapittelet om kreft i øyet.

Bjørn Hofmann, Kunnskapssenteret, har bidratt til diskusjonen omkring etiske vurderinger.

Utredningen er utført etter standardkriterier for metodevurdering som igjen er basert på internasjonale prinsipper for Health Technology Assessment (INAHTAs checklist)

Alle medlemmer i gruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

## Sammendrag

Protonterapi er en form for strålebehandling og et etablert behandlingstilbud i mange land, men ikke i Norge. Protoner er ladete kjernepartikler som kan benyttes i strålebehandling, og som har samme effekt på celler som vanlig strålebehandling. Protoner gir imidlertid en mer avgrenset doseavsetning enn konvensjonell stråleterapi. Protonterapi gir dermed lavere stråledoser til omliggende friskt vev og mulighet for å redusere bivirkninger som følge av strålebehandling. Samtidig kan strålebehandling med protoner gi høyere stråledoser til svulstvev enn det som er mulig å oppnå med tradisjonell strålebehandling.

Over 40 000 pasienter er behandlet med protoner på verdensbasis. Enkelte norske pasienter har vært sendt til behandling i utlandet for å få denne type strålebehandling. Behandlingen er i første rekke aktuell hos pasienter hvor det ikke lar seg gjøre å tilføre tilstrekkelig store doser til svulsten med tradisjonell stråleterapi uten betydelig risiko for bivirkninger, eller hvor de stråledoser som konvensjonelt i dag gis leder til betydelig grad av bivirkninger. Dette gjelder for eksempel pasienter med kreft i hode-hals regionen og hvor tradisjonell behandling med kirurgi og/eller røntgenstråler ikke gir tilfredsstillende kontroll, eller er vanskelig på grunn av kreftsvulstens nærhet til omliggende normal-kritiske anatomiske strukturer.

En utredningsgruppe med kompetanse innen strålebiologi, fysikk, onkologi og metodevurdering har gjennomgått dokumentasjonen for protonterapi ved behandling av kreft.

## Konklusjoner

- Protonterapi tillater i større grad enn konvensjonell strålebehandling at stråledosen begrenses til svulstens utbredelse. Dette gir lavere stråledoser til omliggende normalt vev, og kan potensielt gi færre komplikasjoner.
- Protonbehandling tillater høyere stråledoser til kreftsvulsten enn det som er mulig med konvensjonell strålebehandling, og er derfor et tilbud i første rekke til pasienter der eksisterende behandling ikke tillater at tilstrekkelig store stråledoser gis av hensyn til omliggende friskvev.
- Dokumentasjonen av behandlingens effekt er i hovedsak ikke-kontrollerte studier. Det har vært gjennomført et fåtall randomiserte kontrollerte studier, og det er kun rapportert fullstendige data fra én av disse studiene.
- Det er et betydelig problem at pasientgruppene i de studier som har sammenlignet protonbehandling med annen behandling ikke er like. Protonbehandlingen er til dels heller ikke standardisert.
- En stor andel av pasientene som er behandlet med protonterapi har fått sin behandling ved grunnforskningslaboratorier snarere enn ved etablerte kliniske enheter. Dette har medført til dels avgjørende begrensninger i selve behandlingen samt utforming av studiene, og kan ha påvirket kvaliteten av forskningsstudiene generelt.
- Det anbefales at randomiserte kliniske studier gjennomføres slik at den kliniske nytteverdien av protonterapi kan dokumenteres. Dette gjelder både overlevelse, lokal svulstkontroll og komplikasjoner fra normalvev.

### **Kreft i hode og halsregionen hos barn**

Studiene varierer betydelig både med hensyn til diagnose og behandling, og det er derfor ikke grunnlag for en sammenfattet konklusjon om klinisk nytte av protonterapi behandling av svulster i hode, hals og sentralnervesystemet hos barn. Protonterapi er gitt for behandling av tilstander med varierende grad av aggressivitet, sensitivitet for strålebehandling og grad av malignitet. Det er gitt behandlinger med doser som er langt høyere enn det som er mulig å oppnå med tradisjonell strålebehandling. Det oppnås lokal kontroll hos mange av pasientene og mange er langtidsoverlevende. Komplikasjoner i form av hormonsvikt, nevropsykologisk svikt oppstår på lengre sikt hos flere av pasientene. Det er kun én studie som har målt livskvalitet etter behandling. Observasjonstiden er generelt for kort til at man kan evaluere behandlingsrelatert sekundærkreft hos disse pasientene.

### **Kordomer og kondrosarcomer**

Studiene som er evaluert i denne rapporten og som tar for seg protonterapi ved behandling av pasienter med kordomer eller kondrosarkom er heterogene (varierer betydelig mht diagnose og behandling) og gir ikke grunnlag for en sammenfattet konklusjon. Pasientene i disse studiene er selekterte og omfatter pasienter der protonbehandling inngår som del av primærbehandling og pasienter med tilbakefall. Protonterapi er gitt i doser som er langt høyere enn det som er mulig å oppnå ved ordinær strålebehandling. Det oppnås lokal kontroll hos mange av pasientene og mange er langtidsoverlevende. Komplikasjoner som hormonsvikt og nevropsykologisk svikt oppstår hos noen pasienter.

### **Kreft i øyet**

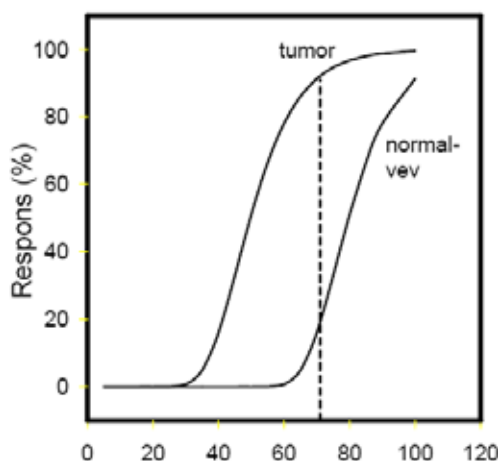
Grunnlaget for å konkludere om protonterapi er mer effektivt enn annen behandling ved øyemelanom er mangelfullt. Behandlingseffekter er i hovedsak vurdert i store pasientserier som dekker en lang tidsperiode. Dosen er vanligvis høy og gitt i få fraksjoner. Resultater på overlevelse og lokal kontroll er avhengig av hvilke pasienter man inkluderer og ekskluderer i analysene. Flertallet er langtidsoverlevende og godt over 50 % har øyet i behold. Noen publikasjoner har kun analysert pasienter med høyere risiko for tilbakefall.

### **Prostatakreft**

Det foreligger to randomiserte kliniske studier som undersøkte klinisk nytte av økt stråledose til prostata ved proton-boost for pasienter med prostatakreft. Den ene studien viser at det ikke ser ut til å være forskjell i lokal kontroll (5 års observasjonstid) med unntak av pasienter med lite differensiert ca. prostata. Derimot knytter det seg flere bivirkninger til økt stråledose. I den andre studien er det påvist en markant økning i lokal kontroll (målt med PSA som endepunkt) både for pasienter med lav og moderat risiko, en begrenset økning i grad 2-komplikasjoner i endetarm, og uendret forekomst av bivirkninger i urinveiene. Det må understrekes at med perineal bestråling utnyttes ikke protonstrålens fordelaktige dosefordeling til å skjerme endetarm. Øvrige studier er ikke kontrollerte og danner ikke tilstrekkelig grunnlag for å konkludere om protonterapi er mer effektiv enn konvensjonell stråleterapi eller annen lokal behandling.

## Innledning

Behandling av solide svulster er i dag ofte multimodal, dvs. at både kirurgi, cytostatika og strålebehandling inngår. Stråleterapi spiller en sentral rolle ved kurativ behandling av pasienter med ulike diagnoser som brystkreft, prostatakreft, lungekreft og kreft i hode- og hals regionen. Stråleterapi er den behandlingsform som nest etter kirurgi kurerer flest kreftpasienter. Stråleterapi spiller også en sentral rolle i livsforlengende og smertelindrende



Figur 1. Forholdet mellom respons i tumorvev og i normalt vev. Ved konformalstråleterapi kan dosenivået til omliggende friskt vev begrenses og bivirkningene dermed reduseres.

(palliativ) behandling av langtkommet kreftsykdom. Fortsatt dør nærmere 20 % av kreftpasienter med manglende lokal kontroll. Mer aggressive lokale behandlingsteknikker er derfor påkrevd.

Det har skjedd en omfattende teknologisk utvikling innen stråleterapi de siste 5-10 årene. Utviklingen har bidratt til mer presis og skreddersydd behandling, med bedre avgrensning av stråledosen mellom kreftsvulst og friskt vev. Et eksempel på denne teknologiske utviklingen er tredimensjonal doseplanlegging som tillater at strålefeltene i større grad tilpasses det volum som ønskes bestrålt (målvolumet); dette omtales som konformal strålebehandling. Konformal stråleterapi har vist seg å være et nyttig redskap for å optimalisere strålebehandlingen, dvs. maksimalisere lokal tumorkontroll og minimalisere effekt på omliggende normalvev (jfr. fig. 1). Siste ledd i utviklingen av konformal stråleterapi, og som er klinisk implementert ved små og store klinikker, er *intensitetsmodulert radioterapi* (IMRT). Dette er en teknikk som tillater at

høyere doser kan tilføres målvolumet samtidig som dosene til omliggende normalvev holdes på et lavere nivå enn ved konvensjonell terapi. På tross av omfattende teknologisk utvikling innen stråleterapi er behandlingsrelaterte bivirkninger fortsatt en betydelig utfordring.

Konformal stråleterapi forutsetter en presis tredimensjonal visualisering av tumor og immobilisert pasient under behandlingen. Utviklingen innen biomedisinske teknikker som CT, MRI, ultralyd og PET har økt muligheten for eksakt visualisering av området som skal bestråles. Behandlingen kan planlegges i tre dimensjoner og dermed avgrenses til tumorvevet. Også bildeteknikker som kan visualisere det behandlede området i forkant av og under gjentatte behandlinger, såkalt 'image guided radiotherapy' – IGRT, bidrar til en mer presis behandling. Presis bildeveiledning er en forutsetning for at konformal strålebehandling skal gi det ønskede kliniske resultat.

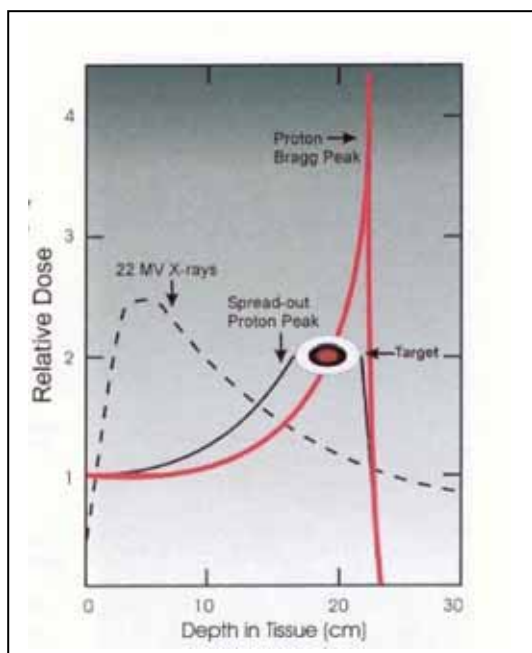
Protonterapi er den form for strålebehandling som i størst grad avgrenser stråledosen til ønsket vevsvolum, slik vi kjenner det i dag. Ved protonterapi benyttes positivt ladede kjernepartikler som skytes inn mot svulsten i stedet for fotoner eller elektroner slik som ved konvensjonell strålebehandling. Protoner avsetter sin energi, dvs. stråledose, over et meget avgrenset område (dette omtalt som *Bragg peak*). I praksis medfører dette at svært lite stråledose avsettes i forkant og bakkant av målområdet (Figur 2). Dypt inn til *Bragg peak* er bestemt av protonenes energi. Ved å skyte inn protoner med ulik energi vil målområdet kunne dekkes presist med en adekvat stråledose, samtidig som dosen i forkant av området er svært



liten og dose i bakkant neglisjerbar. Disse egenskaper ved protoner gjør det derfor mulig å skreddersy behandlingen og avgrense fordeling av stråledosen til det ønskede område i langt større grad enn ved konvensjonell strålebehandling. Teoretisk sett kan protonbehandling derfor gi færre bivirkninger, redusert forekomst av behandlingsrelatert sekundærkreft, og bedre behandlingseffekt ved at større stråledoser kan tilføres kreftsvulsten.

Interessen for protonterapi er derfor størst ved de diagnoser hvor stråledosen ved ordinær strålebehandling anses å være utilstrekkelig for å oppnå ønsket behandlingseffekt eller hvor konvensjonell stråleterapi medfører betydelige bivirkninger.

Den biologiske effekt av protoner, fotoner og elektroner er knyttet til dannelsen av radikaler i cellen som fører til celledød. Det er liten eller ingen forskjell i biologisk effekt av en gitt stråledose for protoner, fotoner eller elektroner. Et alternativ til protonterapi er lett-ioneterapi, for eksempel karbonioner. I motsetning til protoner forårsaker disse direkte skader i DNA-molekylet uten at det først dannes radikaler. Den biologiske effekten for en gitt dose er derfor betydelig høyere ved lette ioner enn ved protoner, selv om den karakteristiske dosefordelingen er relativt identisk. Ioneterapi er ikke vurdert i dette arbeidet.



*Figur 2*  
*Dosefordeling for protoner og konvensjonelle fotonstråler. Figuren viser at protoner har en lavere inngangsdose og utgangsdose og dermed mer avgrenset dosefordeling i vevet sammenlignet med konvensjonell stråleterapi. Figuren viser også at protoner kan penetrere dypere inn enn vanlige røntgenstråler.*

Det foreligger en rekke komparative studier i litteraturen som dokumenterer at protonterapi gir langt lavere doser til omliggende friskt vev for én og samme dose til målvolumet, sammenlignet med konvensjonell stråleterapi. Ytterligere tekniske/fysikalske sammenligninger mellom protonterapi og konvensjonell eller konformal stråleterapi er derfor ikke inkludert i vår analyse. Også IMRT er vist å redusere dosene til normalt vev, om enn i mindre grad enn protonterapi. IMRT medfører imidlertid at store volumer av normalt vev 'bades' i moderate doser (høy integraldose). Det er visse bekymringer knyttet til hvilke konsekvenser dette kan ha for forekomst av behandlingsrelatert sekundærkreft hos barn og unge voksne. En videreutvikling av protonterapi anvender samme filosofi som IMRT og omtales som intensitetsmodulert protonterapi – IMPT. Doseplanstudier viser dramatisk dosereduksjon i normalt vev med denne teknikken sammenlignet med stråleterapi basert på

elektroner eller fotoner. Gruppen har begrenset seg til utelukkende å vurdere den vitenskapelige dokumentasjon av kliniske effekter ved protonterapi.

Ved vurdering av klinisk effekt av protonterapi kan man legge til grunn to ulike metodiske innfallsvinkler: 1) man kan betrakte protonterapi som en helt ny behandling som skal evalueres deretter, eller 2) betrakte protonterapi som en teknikk som i større grad enn eksisterende bestrålingsteknikker kan avgrense stråledosen til svulstvolumet. Denne siste innfallsvinkelen kan rettferdiggjøres siden protoner har samme biologiske virkningsmekanisme som konvensjonell stråleterapi, og kun leder til en annen fysikalsk fordeling av stråledose i pasienten. Det finnes flere randomiserte studier som viser at reduserte stråledoser til friskt vev, gitt ved konvensjonell stråleterapi og IMRT, leder til færre langtidsbivirkninger. Klinisk nytte av konformal stråleterapi, som prinsipp, synes derfor å være godt dokumentert. Det foreligger en rekke arbeider som viser at protonterapi gir en langt bedre konformalitet enn konvensjonell stråleterapi og IMRT. Denne rapporten undersøker hvorvidt det foreligger evidens for at protonbestråling gir en tilsvarende klinisk gevinst.

Protonbehandling ble først utviklet ved Berkeley fra 1954-57 (30 pasienter), og i Uppsala fra 1957 til 76 (73 pasienter). Det er likevel ved Harvard utviklingen av protonterapi for klinisk bruk i hovedsak har foregått, og da spesielt gjennom samarbeid mellom Massachusetts General Hospital og Harvard Cyclotron Laboratory. Senere er det etablert flere sentre for protonterapi i USA og europeiske land (England, Frankrike, Italia, Russland, Sveits, Sverige) samt Japan. I Tyskland er to private sentra under planlegging i regi av dr. Rineckers klinikk. Også sentra for kombinert lettione-terapi og protonterapi er under planlegging flere steder i Europa, bl. annet i Heidelberg, Wien og Italia. I Sverige er det nylig fattet vedtak om å etablere et nasjonalt senter for protonterapi knyttet til Uppsala Universitet og Akademiska Sjukhuset. Den nasjonale utredning som ble foretatt i Sverige i forkant av denne beslutningen anslår at ca. 10-15 % av alle pasienter som trenger stråleterapi vil ha nytte av protonterapi; dette svarer til 2 500 pasienter årlig i Sverige. Det foreslåtte senteret er foreløpig dimensjonert til å ta i mot ca. 1 000 pasienter. Senteret forventer å kunne ta i mot første pasient i 2010. Også i Danmark er det foretatt en analyse av behovet for protonterapi. Denne rapporten er nå ute til høring.

En betydelig andel av de i overkant av 40 000 pasienter som er behandlet med protoner, har mottatt sin terapi ved grunnforskningslaboratorier og ikke kliniske enheter. Ofte har man hatt tilgang kun på såkalt *fixed beam*, altså kun én – og da ofte horisontal - stråleretning. Denne begrensningen i teknologi har hatt konsekvenser for de studier som er gjennomført. Kun et fåtall institusjoner har hatt tilgang til en fullt ut klinisk tilfredsstillende enhet; Paul Scherrer Institute, Sveits, er et eksempel på en slik enhet. Det finnes imidlertid nå kommersielt tilgjengelig protonterapiutstyr, med samme mulighet for multiple stråleretninger (*gantry*), kollimering og lignende som vi kjenner fra moderne stråleterapi med fotoner. Også intensitetsmodulert protonterapi er i ferd med å bli klinisk tilgjengelig.

Behandlingsformen ble opprinnelig tatt i bruk for pasienter med kreft i øyet og hode-hals regionen. Senere er metoden rutinemessig eller eksperimentelt benyttet ved behandling av en rekke svulster, både godartede og ondartede (tabell 1). Dette omfatter også behandling av barn med svulster i hjerne, ryggmarg og øye.

Hjerne og ryggmarg	Begrensede hjernemetastaser Hypofyseadenom Arteriovenous misdannelse (AVMs)
Skallebase	Meningeom Akusticus neurinom Kordom og kondrosarkom
Øye	Uveale melanom Macula degeneration
Hode-hals	Nasopharynx Oropharynx (lokalavansert)
Torso	Inoperabel ikke-småcellet lungecancer Kordom og kondrosarkom Ev mammaecancer
Bekken	Prostata Kordom og kondrosarkom Ev rektumcancer Ev gynekologisk cancer

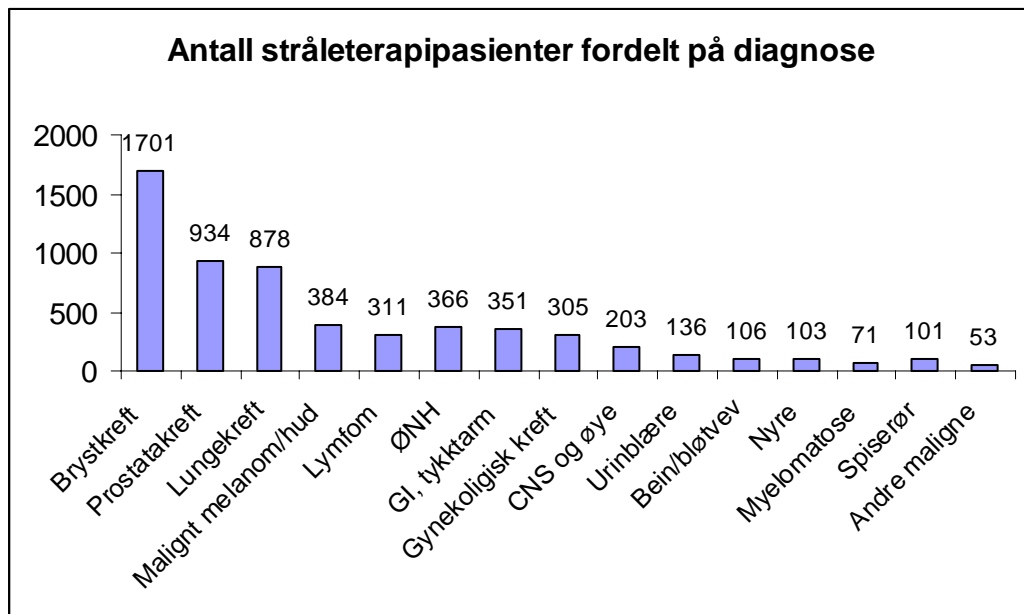
*Tabell 1: Indikasjoner for protonterapi (<http://www.llu.edu/proton/>). Dette er områder der protonterapi er benyttet, og er forskjellig fra nytteverdi, og omfatter også eksperimentelle indikasjoner*

Protonterapi er ikke tilgjengelig i Norge, men norske pasienter har vært behandlet i utlandet. Ved økonomiske midler for behandling i utlandet har pasienter og pårørende vært sendt til Massachusetts General Hospital og Uppsala for behandling av kreft i hode- og halsområdet. Det pågår diskusjoner om dette er en terapiform som også bør etableres i Norge.

### **Pasientgrunnlag for strålebehandling i Norge**

Hvert år rammes rundt 20 000 pasienter av kreft, og behandles med kirurgi, stråleterapi eller cellegift. Rundt 7 000 av disse behandles med strålebehandling ved norske sykehus (Statens strålevern rapport 2004:6). De største pasientgruppene er brystkreft, prostatakreft og lungekreft (Figur 3). De pasientgruppene som i størst omfang så langt har blitt behandlet med protonterapi utgjør en svært liten del av det totale antall pasienter. F.eks var det 65 nye tilfeller av kreft i øyet i Norge i 2002 (Kreft i Norge 2003, Kreftregisteret). Tilsvarende var det 869 nye tilfeller av kreft i hjernen og sentralnervesystemet i 2002. Data fra Statens strålevern viser at 203 av disse pasienter ble behandlet med stråleterapi.

Dersom konformal stråleterapi med protoner leder til færre senbivirkninger, er det imidlertid vanskelig å se for seg hvilke pasientgrupper hvor protonterapi ikke vil kunne være av nytte. Dette er da også utgangspunktet for dimensjoneringen av planlagte sentra i bl. annet Sverige, Danmark og Tyskland.



*Figur 3. Antall stråleterapipasienter fordelt på diagnose, data fra 2002 for antall nye pasienter behandlet i 2002. Rapporten er basert på ICD-10 kodeverket og er splittet opp i 17 kreftdiagnosegrupper.*

Statens strålevern rapport (<http://www.nrpa.no/>) Virksomhetsrapport for norske stråleterapisentre 2001-2002 StrålevernRapport 2004:6 (publisert 30.07.2004)

## Metode

**Mandat:** Foreta en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om de kliniske effekter av protonterapi ved behandling av ondartede og godartede svulster

SØK: Søk i Medline til og med 30 mars 2006 med følgende søkestrategi: proton\* AND therapy AND (cancer OR carcinoma OR malign\* OR meningeoma\* OR benign) NOT helicobacter , ga totalt 1894 treff.

Etter eksklusjon av studier som ikke omhandlet protonterapi ble 296 abstrakt vurdert for relevans og 166 artikler vurdert i fulltekstformat.

Søk etter pågående studier i Cochrane library eller PDQ National cancer institute og Current controlled trials (<http://www.controlled-trials.com/>) ga ett treff : Radiation therapy in treating patients with stage I or II prostate cancer PROG 9509. Studien ble publisert i 2005

### **Inklusjonskriterier:**

Pasienter med benign eller malign tumor behandlet med protonterapi alene eller i kombinasjon med konvensjonell strålebehandling.

Endepunkt: overlevelse, sykdomsfri overlevelse, lokal kontroll, bivirkninger, komplikasjoner, livskvalitet, biokjemiske markører, endokrin status

Studiedesign: kontrollerte studier, kohort og kasus-kontroll studier og pasientserier, der minst 50 var behandlet med protonterapi. Unntatt fra dette kravet var studier med barn der også pasientserier med færre pasienter ble inkludert.

Oppfølgingstid:  $\geq 3$  mnd

### **Eksklusjonskriterier:**

Studier der  $< 50$  pasienter var behandlet med protonterapi

### **Vurdering av kvalitet**

Hver studie er vurdert kritisk etter sjekklister som er utarbeidet av gruppen (vedlegg 1). Sjekklister belyser elementer knyttet til den rent tekniske gjennomføringen av studien, samt sentrale kliniske faktorer som er av betydning for studiens troverdighet, med hensyn til populasjon, intervensjon og registrering av endepunkt. Grunnlaget for sjekklister er tidligere SMMs metodebok ([www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)).

Følgende kriterier for rangering av studiekvalitet og validitet er benyttet

Gradering av studiekvalitet		Vurdering av validitet
1	Resultater fra metaanalyser, systematiske oversikter eller randomiserte kontrollerte studier	++ Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene i sjekklisten er oppfylt. Kan også benyttes om manglende oppfylting av kriteriene med høy sannsynlighet ikke påvirker konklusjonene i studien.
2	Resultater fra kontrollerte studier uten randomisering, kohortstudier og kasus-kontroll studier	+ Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Kan også benyttes om manglende oppfylting av kriteriene eller utilstrekkelig beskrivelse sannsynligvis ikke påvirker konklusjonene i studien - brukes hvis få eller ingen av kriteriene for sjekklisten er oppfylt
3	Resultater fra populasjonsstudier og pasientserier	

### Sjekklister

- Er pasientene fordelt tilfeldig (randomisert) til intervensjon og kontroll?
- Er randomiseringen skjult (consealed random allocation)?
- Er pasienter og behandlere uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling?
- Er den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk?
- Er gruppene like ved starten av forsøket?
- Er gruppene behandlet likt utenom intervensjonen?
- Er det gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket og er de analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat)?
- Beskrevet fiksering av pasienten før og under behandling
- Billedgrunnlag for behandlingsplanlegging
- Stråledose og dosefordeling
- Diagnose og stadium
- Annen behandling
- Andre sykdommer
- Alder og demografisk informasjon

## Resultater

Over 40 000 pasienter er behandlet med protoner. Noen av disse pasientene har inngått i studier som har rapportert resultater fra behandlingen. Det finnes en rekke publikasjoner, men svært få kontrollerte studier der protonterapi er sammenlignet med annen strålebehandling.

Hovedtyngden av studiene er pasientserier og det er uklart hva som ligger til grunn for seleksjon av pasienter og rapportering av resultatene i mange av studiene. I tillegg har svært mange av publikasjonene overlappende pasientmaterialer. Tabell 2 gir oversikt over publikasjoner som er identifisert og hvilke pasientgrupper disse fordeler seg på. Som beskrevet i metodekapittelet ble studier som rapporterer kliniske effekter av protonterapi der minst 50 pasienter fikk protonbehandling inkludert.

Diagnose	Publikasjoner identifisert	Publikasjoner Inkludert	Begrunnelse for eksklusjon (antall)
Barn med kreft i Hode eller CNS	8	6	Antall <10 (n=1) Ikke proton (n=1)
Kreft i hode-hals	40	11	Antall <50 (n=25) Ikke proton (n=1) Språk (n=3)
Kreft i øyet	59	48	Antall <50 (n=8)  Endepunkt (n=3)
Prostatakreft	12	11	Antall <50 (n=1)
Lungekreft	5	2	Antall <50 (n=3)
Kreft i lever	5	1	Antall <50 (n=4)
Cervix kreft	2		Antall <50 (n=2)
Spiserørskreft	1		Antall <50 (n=1)
Benkreft	1		Antall <50 (n=1)
<b>Totalt</b>	<b>126</b>	<b>89</b>	

*Tabell 2 Antall relevante publikasjoner identifisert og antall inkludert, samt begrunnelse for eksklusjon.*

Ingen av de inkluderte studiene sammenlignet protonbehandling med konvensjonell strålebehandling. Det er også et problem i disse studiene at det er betydelig variasjon både i populasjon (diagnose og stadium) og intervensjon. Protonterapi er gitt alene eller i kombinasjon med konvensjonell strålebehandling, i tillegg varierer stråledosene. Det var også store variasjoner i annen behandling som kirurgi eller cellegift. Ved oppsummering av resultater fra pasientserier var det et betydelig problem med overlappende publikasjonene, vi har valgt å synliggjøre dette ved å vurdere de ulike publikasjoner fra det enkelte behandlingssted samlet.

### **Barn med kreft i sentralnervesystemet (CNS)**

Kreft hos barn er sjeldent (<1 % av alle krefttilfeller). Blant barn som får kreft vil rundt 20 % ha kreft i sentralnervesystemet og hoderegionen. Kirurgi, cytostatika- og strålebehandling er sentralt ved behandling av kreft i hode- og hals hos barn. De inkluderte studiene omfattet barn med maligne eller benigne tilstander. Fordi mange barn vil overleve sykdommen er metoder som kan redusere forekomsten av behandlingsrelaterte skader og komplikasjoner viktig, ikke minst gjelder dette behandlingsrelatert sekundærkreft.

De inkluderte studiene omfattet publikasjoner med rundt 100 barn med kreft i hode eller hals behandlet ved tre protonterapisentre, to i USA og ett i Frankrike. Alle studiene er pasientserier uten kontrollgruppe (tabell 3).

Senter	Diagnose	Interv.	Periode	N	Utfall	Oppfølgn.
MGH (1)	Chordoma	Proton + XRT 69 CGE	Na	18	Overlevelse	5 år
MGH + Loma (2)	Skalle base tumor	Proton Proton + XRT	1992-99	29 (13 vs 16)	Overlevelse, lokal kontroll	3 år
Loma (3)	Astro-cytomas	Proton	1991-97	27	Overlevelse, lokal kontroll	3 år
Loma (4)	Skalle base tumor	Proton	1991-94	28	Lokalt tilbakefall, komplikasjoner	7-49 mnd
CPO (5)	CNS tumor	Proton+ XRT	1994-2000	17	Overlevelse, lokal kontroll	27 mnd
CPO (6)	CNS tumor	Proton	1994-98	9 + 28	Overlevelse, lokal kontroll	2-50 mnd

*Tabell 3: studier som har rapportert resultater for barn med ulike kreftdiagnoser behandlet med protonterapi. XRT=konvensjonell strålebehandling, CNS sentralnervesystemet, MGH Massachusetts General Hospital*

Protonterapi ble gitt som primærbehandling i noen tilfeller, enten alene eller i kombinasjon med tradisjonell strålebehandling. I andre tilfeller er protonterapi gitt som behandling ved tilbakefall etter primær kirurgi eller strålebehandling. Studier har rapportert data på overlevelse og tumorkontroll, samt akutte og sene komplikasjoner. En studie har også rapportert funksjonsstatus.

En studie fra Massachusetts vurderte protonterapi alene eller i kombinasjon med konvensjonell strålebehandling ved behandling av kordomer i skallebase eller ryggmarg (1). Studien omfattet 18 barn i aldersgruppen 4-17 år hvor primær kirurgi var bedømt som ikke



radikal. 5-års overlevelse var 68 %. To pasienter fikk hormonsubstitusjon som følge av hypofysesvikt, tre barn fikk redusert hørsel og ett barn utviklet hjerneskade (grand mal seizures).

En annen studie fra Massachusettes omfattet 29 barn med maligne svulster (kordomer, kondrosarkomer, rhabdomyosarkomer, andre sarkomer) eller benigne svulster (giant cell, angiofibromas, kondroblastom) ), hovedsakelig lokaliserte til axialskjelettet (2). 15 barn var henvist for primærbehandling, og 14 for behandling av tilbakefall. 5-års overlevelse var 56 % for pasienter med maligne kreftformer og 100 % for pasienter med benigne svulster. Alvorlige senkomplikasjoner ble observert i 2 pasienter, hvorav én døde av progredierende sykdom og en utviklet tinninglappskade med nevrologisk utfall. Åtte pasienter med intra- og parasellar tumor utviklet hypofysesvikt og behov for hormonbehandling.

En studie fra Loma Linda University omfattet 27 barn med lavgradig astrocytomer (3;4). Tumor var lokalisert i storehjernen i 7 pasienter, midtlinjestrukturer i 15 pasienter og hjernestammen i 5 pasienter. 12 barn var henvist for primærbehandling og 15 for behandling av tilbakefall. Pasientene var fulgt i gjennomsnitt 39 måneder. Total overlevelse var 85 % for hele gruppen og lokal kontroll var 78 %. Behandlingsrelaterte komplikasjoner var hypofysesvikt og behov for hormonsubstitusjon (4 pasienter med tumor nær hypofysen), Moyamoya disease (1 pasient). I denne studien ble livskvalitet målt med "Lansky performance scale". Ingen pasienter rapporterte over 10 % fall i livskvalitet.

En studie fra Frankrike rapporterte resultater for 17 barn behandlet for ulike kreftformer i CNS (5;6). Alle var først behandlet med kirurgi, men dette var ufullstendig for 11 av pasientene. Pasientene ble behandlet med en kombinasjon av protoner og fotoner med total dose fra 50-69 CGE. 2-års overlevelse var 83 %, og komplikasjoner var hukommelsessvikt (1 barn), hypofysesvikt og hormonsubstitusjon (1 barn), nevrologisk forverring (1 barn).

**Konklusjoner kreft hos barn:** Studiene er heterogene både med hensyn til diagnose og behandling, og det er derfor ikke grunnlag for en sammenfattet konklusjon om klinisk nytte av protonterapibehandling av svulster i hode, hals og CNS hos barn. Protonterapi er gitt for behandling av tilstander med varierende grad av aggressivitet, sensitivitet for strålebehandling og grad av malignitet. Det er gitt behandlinger med doser som er langt høyere enn det som er mulig å oppnå med tradisjonell strålebehandling. Det oppnås lokal kontroll hos mange av pasientene og mange er langtidsoverlevende. Komplikasjoner i form av hormonsvikt, nevropsykologisk svikt oppstår på lengre sikt hos flere av pasientene. Det er kun én studie som har målt livskvalitet etter behandling. Observasjonstiden er generelt for kort til at man kan evaluere behandlingsrelatert sekundærkreft hos disse pasientene.

## Kreft i øyet

Det finnes en rekke kreftformer i øyet. Den vanligste, primære maligne svulster i øyet er uvealt malignt melanom. Svulsten kan være lokalisert til iris (5 %), corpus ciliare (10 %) eller choroidea (85 %). Forekomsten er 5-10 per million innbyggere per år, dvs ca. 30-40 nye tilfeller per år i Norge. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 65 år og det er ingen vesentlige kjønnsforskjeller. Tidligere var kirurgisk fjerning av øyet (enukleasjon) det eneste behandlingsalternativet for disse pasientene, noe som førte til tap av synet på det aktuelle øyet. De vanligste behandlingsalternativene for pasienter med uvealt malignt melanom i Norge er brakyterapi eller enukleasjon. Hvis svulsten er for stor eller innbefatter en stor del av synsnerven, anbefales vanligvis enukleasjon. Hvis svulsten egner seg for bestråling, benyttes brakyterapi med rutenium (Ru-106) eller jod (I-125) som strålekilde. I korthet går dette ut på at strålekilden syes fast til øyets senehinne (sclera) nøyaktig svarende til det stedet hvor svulsten er lokalisert. Strålekilden forblir festet til øyet en viss tid, avhengig av svulstens størrelse og volum, før den fjernes. Som regel går tumor tilbake etter bestrålingen, men komplikasjoner i form av residiv eller stråleskade av hornhinnen og synsnerven kan forekomme. I tillegg til brakyterapi og enukleasjon finnes også andre behandlingsformer. Transpupillær termoterapi er en form for varmebehandling av svulsten ved hjelp av diodelaser, som av og til benyttes i Norge som en tilleggsbehandling til brakyterapi. Øvrige behandlingsformer er lokal fjerning av svulsten eller ekstern strålebehandling i form av protonterapi.

Senter	Design	Interv.	Periode	N	Utfall	Oppfølgn.
MGH (7)	RCT	Proton 70 vs 45 CGE	1989-94	94 vs 94	Tilbakefall, synsevne	4-9 år
MGH (8;9)	Kohort	Proton vs kirurgi	1975-84	556 vs 257	Overlevelse, synsevne	1-13 år
London (10;11)	Kohort	Proton vs Iod vs Ru	1988 -98	267 vs 190 vs 140	Overlevelse, tilbakefall synsevne	
MGH (12-27)	Pasient-serier	Proton 70 CGE	1975-98	1922	Overlevelse tilbakefall, komplikasjoner synsevne	<15 år
Loma (28)	Pasient-serie	Proton 70 CGE	1990-1998	78	Overlevelse, lokal kontroll Synsevne	<5 år
Lousane (29-31)	Pasient-serier	Proton 54.5 Gy	1984 -98	2432	Overlevelse, lokal kontroll, komplikasjoner synsevne	<10 år
D`Orsay (32-36)	Pasient-serier	Proton 60 CGE	1989-98	1272	Overlevelse, lokal kontroll, komplikasjoner Synsevne	<6 år

Tabell 4: Oversikt over inkluderte studier fra protonterapisenterene som har rapportert resultater for behandling av pasienter med kreft i øyet. Referansene for pasientseriene viser til serier av publikasjoner fra det enkelte senter, og antall pasienter til det kumulative antall som er rapportert fra det aktuelle senteret. Studier som har elementer av kontrollert design/rapportering er vist separat. MGH =Massachusetts General Hospital

Prognosen for pasientene som er behandlet er avhengig både av hvor svulsten oppstår og størrelse. I de fleste studier har man valgt pasienter med best prognose til protonbehandling. Det er derfor vanskelig å vurdere effekter for ulike behandlingsregimer både innen og på tvers av studier. Dosen er vanligvis høy, 60-70 CGE gitt som få fraksjoner (4-5).

Det er publisert resultater fra én liten RCT med 94 pasienter i hver gruppe, en dose-eskaleringsstudie der pasientene ble behandlet med protoner i doser på 70 eller 45 CGE (7). Formålet med studien var å vurdere om en dosereduksjon fra 70 til 45 CGE ga færre komplikasjoner, men likevel tilfredsstillende kontroll med tumor. Det var ingen forskjell i antall pasienter med tilbakefall for pasienter behandlet med lav eller høy dose: 2 av 94 pasienter i høydosegruppen og 3 av 94 pasienter i lavdosegruppen. Det var heller ingen forskjell i synsevne ved 5-års oppfølging, eller i komplikasjoner (maculopathy, papillopathy).

Det er flere innvendinger mot denne studien. For det første er dosen som er gitt i lavdosegruppen (45 CGE) lavere enn studien oppgir (50 CGE) fordi man har redusert dose per fraksjon og ikke antall fraksjoner. For det andre har ikke studien styrke til å vurdere forskjeller i overlevelse og svulstkontroll, og gir derfor ikke grunnlag for å konkludere om lavdosebehandling gir sammenlignbar tumorkontroll som høydosebehandling.

Det foreligger resultater fra en studie som har sammenlignet protonterapi med kirurgi (enucleation) i et materiale bestående av historiske og samtidige kontroller (8;9). Pasienter som fikk protonterapi var yngre, hadde mindre tumor, og annen plassering av svulsten (posterior for ekvator) enn pasienter som ble behandlet kirurgisk. 5 års overlevelse var 81 % for pasienter behandlet med protonterapi og 68 % for pasienter behandlet kirurgisk (samtidige kontroller). I en Cox-regresjonsmodell der det ble justert for flere sentrale prognostiske faktorer var det ingen forskjell i risiko for død (total- eller kreftspesifikk) RR for total død var 1,2 (0,9-1,6). Det bør likevel understrekes at det er innvendinger mot flere av parametrene i Cox-modellen og at studien ikke rapporterer komplikasjoner.

I en retrospektiv analyse ble behandlingsresultater for pasienter behandlet med protonterapi (n=267) sammenlignet med pasienter behandlet med brakyterapi (125I n=190 eller 106Ru n=140) (10;11). Denne studien rapporterte at pasienter behandlet med 106Ru hadde større risiko for tilbakefall enn pasienter behandlet med protonterapi (RR 3,0 (1,2-7,0)) eller 125I (RR 2,9 (1,3-6,7)).

Det er ingen definisjon av kriterier for tilbakefall og derfor uklart hva som ligger til grunn for klassifiseringen. Det presentertes imidlertid data for dødelighet som gir grunn til tvil om resultatene for tilbakefall. Sykdomsspesifikk død var 9,4 % for pasienter behandlet med protonterapi, 5,0 % for pasienter behandlet med Ru og 3,7 % for pasienter behandlet med 125I.

Dersom disse dataene analyseres, uten å justere for bakenforliggende variable av betydning for behandlingsutfallet, får vi en RR på 1,87 (0,83-4,22) for protonterapi versus Ru, og RR 2,54 (1,12-5,75) for protonterapi versus 125I. Det er derfor svært mangelfullt at det ikke presentertes statistiske analyser av resultatene for sykdomsspesifikk død, og at det ikke er utført Cox-analyse for dette endepunktet. Det er også uklart om forskjeller mellom pasientgruppene i alder, tumorstørrelse og lokalisasjon er signifikante i denne studien. Dette gjør det vanskelig å konkludere på grunnlag av studien. Dette er den eneste studien som har sammenlignet protonterapi med andre relevante behandlingsmetoder. Det bør også bemerkes

at pasienter som ble behandlet med protoner hadde dårlige bevaring av synsevne ( $p < 0,007$ ) sammenlignet med brakyterapi, og hadde flere kirurgiske inngrep for å fjerne øyet i oppfølgingsperioden.

Det er publisert et stort antall publikasjoner fra behandlingsserier ved protonterapisenteret i Boston, Lusanne, Moskva, Orsay og London. Fra disse studiene er det publisert data på overlevelse, tumor kontroll, funksjon (synsevne) og komplikasjoner. 5-års overlevelse varierer i disse studiene fra 83 % (37), 78 % (35), 70 % (28) og 95 % (20), og reflekterer både at pasientene er inkludert over et betydelig tidsrom, og at det er forskjeller mellom populasjonene i disse analysene. Sykdomsfri overlevelse/lokal kontroll varierte fra 85 %-96 % for 5 års oppfølging, 76 %-95 % for 10 års oppfølging og 73 % for 15 års oppfølging (23;24;37).

Bedre mulighet for bevaring av synsevnen har vært et argument for bruk av protoner ved behandling av kreft i øyet.

Det er registrert utfallsmål knyttet til synsfunksjon i flere av de store pasientseriene: synsprøve, leseferdigheter, enukleasjon, og komplikasjoner: maculopati, glaucom, rubeose. Oppfølging av pasientseriene med registrering av funksjonelle endepunkt er ikke like komplett som for overlevelse og lokal kontroll. I løpet av en oppfølgingsperiode på 5 år var det rundt 10 % av pasientene som likevel måtte fjerne øyet i studiene i fra Massachusetts (13). I pasientmaterialet fra d'Orsay rapporteres det at rundt 50 % av pasientene beholdt et brukbart synsnivå ( $\geq 20/200$ ) (32), og i materialet fra Massachusetts var andelen 67 % tre år etter behandlingen (22).

**Konklusjon kreft i øyet:** Grunnlaget for å konkludere om protonterapi er mer effektivt enn annen behandling ved øyemelanom er mangelfullt. Behandlingseffekter er i hovedsak vurdert i store pasientserier som dekker en relativ lang periode. Dosen er vanligvis høy og gitt i få fraksjoner. Resultater på overlevelse og lokal kontroll er avhengig av hvilke pasienter man inkluderer og ekskluderer i analysene. Flertallet er langtidsoverlevende og godt over 50 % har øyet i behold. Noen publikasjoner har kun analysert pasienter med høyere risiko for tilbakefall.

### ***Skallebasis kordomer og kondrosarkomer***

Kordomer i skallebasis og kondrosarkomer er sjeldne og ofte langsomtvoksende kreftformer. Behandling er kirurgi og/eller strålebehandling. Selv om den kirurgiske utviklingen har gjort det mulig å operere flere pasienter enn tidligere, vil fortsatt et flertall av pasientene ikke kunne radikalopereres (med adekvate frie marginer). Dette skyldes ofte svulstens vekstmønster med innvekst av svulstvev i vitale strukturer. Dette vil være områder som ikke kan fjernes kirurgisk uten å gi uakseptabel sekvele. Pasienter med kordom eller kondrosarkom vil derfor oftest trenge post-operativ strålebehandling. Behandlingsmulighetene begrenses imidlertid av stråletoleransen til nærliggende kritiske anatomiske strukturer: hjernestammen, temporallapp og nerver.

Konvensjonell strålebehandling med doser opp mot 50-55 Gy gir ikke alltid tilstrekkelig lokal kontroll. Høye doser kan ikke gis med tradisjonell strålebehandling fordi det vil medføre for høye doser til sentrale nevrologiske strukturer, særlig hjernestammen og synsveiene.

10 publikasjoner av 40 identifiserte ble inkludert. Grunnlag for eksklusjon var små studier (n=25), ikke protonbehandling (n=1) og annet språk enn engelsk (n=3).

I de inkluderte studiene var det én publikasjon basert på én RCT og ni publikasjoner fra pasienter behandlet ved tre protonterapisentre i USA og Frankrike (tabell 5).

Senter	Design	Interv.	Periode	N	Utfall	Oppfølg n.
MGH (38)	Kvasi RCT	Proton 67 vs 72 CGE	1984-93	96	Temporal lapp skade	5 år
MGH (39-44)	Pasient-serie	Proton, proton +XRT	1974-95	367	Overlevelse komplikasjoner	10 år
Loma(45)	Pasient-serie	Proton, proton + XRT	1992-98	60	Overlevelse, komplikasjoner	5 år
D`Orsay (46;47)	Pasient-serier	Proton + XRT 60-70 CGE	1995-2000	67	Overlevelse komplikasjoner	3 år

*Tabell 5: Studier som har rapportert resultater for pasienter med kordomer eller kondrosarkomer behandlet med protonterapi og konvensjonell strålebehandling (XRT). Referansene for pasientseriene viser til enkeltvis eller serier av publikasjoner fra det enkelte senter, og antall pasienter til det kumulative antall som er rapportert fra det aktuelle senteret. MGH =Massachusetts General Hospital*

En studie av pasienter med kordom eller kondrosarkom er beskrevet som en RCT gjennomført ved protonterapisenteret ved Harvard i perioden 1984-93 (38). Det er ikke rapportert data for overlevelse eller tumorkontroll fra denne studien. Studien fokuserer på temporallappskade uten at dette kan knyttes til behandlingsdose. I en senere publikasjon fremgår det at erfaringene fra denne studien var at det var to ulike populasjoner i studien med ulik risiko (48). Mannlige pasienter med skalle-base kordomer og alle pasienter med kondrosarkomer hadde betydelig bedre utfall enn kvinner med skalle base kordomer og alle pasienter med "cervical spine" svulst. Protokollen for studien ble endret i mai 1993, og høyrisikopasienter ble randomisert til doser på 75.6 eller 82.9 CGE. Vi har ikke funnet ytterligere publikasjoner fra denne studien.

Det foreligger ni publikasjoner fra pasientserier med rundt 500 pasienter behandlet ved tre protonsentre; to i USA og ett i Frankrike. Pasientene har vært behandlet med protonterapi alene eller som tillegg ved tradisjonell strålebehandling. Studiene har rapportert overlevelse, tumorkontroll og komplikasjoner med inntil 5-års oppfølgingstid. Det er vanskelig å relatere utfall til behandling både fordi populasjonene var heterogene, og fordi stråledosene varierer fra 54-79.2 CGE, der protonkomponenten har vært fra 40-100 %. Dette er populasjoner med betydelig variasjon i prognose, som diskutert ovenfor, og det blir vanskelig å knytte resultater for overlevelse til behandling.

Seks studier har rapportert resultater fra pasienter med kordom eller kondrosarkom i hode eller ryggmarg, behandlet ved Massachusetts General Hospital i perioden 1974 til 1998 (39-42;44;49). Studiene er suksessive rapporteringer av pasienter behandlet ved senteret, og de senere studiene omfatter trolig pasienter inkludert i de tidligere studiene. Fordi studiene til dels er overlappende er de her vurdert samlet. Alle pasienter var først behandlet med kirurgi, men uten fullstendig fjerning av tumor. Noen pasienter fikk protonbehandling som del av primærbehandling, og noen var behandlet for tilbakefall. Pasientene ble behandlet med protonterapi alene eller som tillegg til konvensjonell strålebehandling (40-100 % av total dose). 5 og 10 års overlevelse var henholdsvis 94 % og 86 % for hele populasjonen av

pasienter (41). Behandlingsrelaterte komplikasjoner var hjernestammesymptomer hos 19/348 pasienter (5,5 %), og 12 av disse pasientene hadde komplekse nevrologiske funn. I en multivariatanalyse ble det vist at risiko for nevrologiske komplikasjoner økte med økende volum av hjernestammen som var bestrålt med >60 CGE, RR 11,5, p=0.001 (41).

To mindre pasientserier på 60 og 67 pasienter med kordom eller kondrosarkom beskriver resultatene etter behandling ved henholdsvis Loma Linda University Medical Center (45) og Centre de protontherapie Orsay (46;47). Noen pasienter ble behandlet for primær tumor og noen for tilbakefall. Alle pasientene ble behandlet med en kombinasjon av protoner og fotoner. I begge studiene var det tendens til dårligere overlevelse for pasienter med kondrom (87 %-88 %) sammenlignet med kondrosarkom (94-100 %). Behandlingsrelaterte komplikasjoner i form av grad 3 eller 4 toksisitet var rapportert for 6-7 % av pasientene (45-47). Hypofysesvikt ble observert for 7 % av pasientene, og behandlet med hormonsubstitusjon (45). I den franske studien utviklet 49 % av pasientene én eller flere senkomplikasjoner (46;47). De hyppigst rapporterte komplikasjoner var hypofysesvikt med behov for hormonsubstitusjon (7 %) og hørselstap grad 2 (18 %).

Det er et uavklart spørsmål om økte stråledoser gitt med protoner vil gi bedre tumorkontroll for disse pasientene, uten samtidig å skade kritiske nevrologiske strukturer. Det er et generelt akseptert prinsipp innen strålebehandling at lokal svulstkontroll forbedres ved å øke stråledosen til svulsten.

### **Konklusjon kordomer og kondrosarkomer:**

Studiene som har vurdert protonterapi ved behandling av pasienter med kordomer eller kondrosarkom er heterogene og gir ikke grunnlag for en sammenfattet konklusjon. Pasientene i disse studiene er selekterte og omfatter pasienter der protonbehandling inngår som del av primærbehandling og pasienter med tilbakefall. Protonterapi er gitt i doser som er langt høyere enn det som er mulig å oppnå ved ekstern strålebehandling. Det oppnås lokal kontroll hos mange av pasientene og mange er langtidsoverlevende. Komplikasjoner som hormonsvikt og nevropsykologisk svikt oppstår hos noen pasienter.

### **Prostatakreft**

Det er fortsatt betydelige komplikasjoner knyttet til behandling av prostatakreft med kirurgi eller strålebehandling. Ved ekstern strålebehandling gis i dag stråledoser mellom 70 og 90 Gy, mens ved lavdoserate (LDR) brakyterapi kan doser i størrelsesorden 100-120 Gy forekomme. Senskader forbundet med strålebehandling er kronisk proktitt, og blødning fra endearm, inkontinens og impotens. For pasienter med lokalavansert prostatakreft oppnås ikke tilfredsstillende kontroll, og det finnes fortsatt ikke dokumentasjon som fastslår om behandling av lokalisert prostatakreft faktisk reduserer dødelighet. Det foreligger studier som viser at økt total stråledose, gitt med konvensjonell eller konformal stråleterapi, leder til økt biokjemisk kontroll. Det er imidlertid fortsatt et spørsmål om det er mulig å gi høyere behandlingsdoser uten å samtidig øke forekomst av komplikasjoner, og om protonterapi kan være nyttig for disse pasientene.

Det er publisert resultater fra to RCT'er og syv pasientserier fra protonterapisentre i USA som har vurdert protonterapi ved lokal avansert prostatakreft (T3-T4, Nx0-2, M0).

Senter	Design	Interv.	Periode	N	Utfall	Oppfølgn.
MGH Loma (50)	RCT	XRT vs XRT + proton	1996-99	197vs 196	Lokalt tilbakefall Komplikasjoner	5 år
MGH (51;52)	RCT	XRT vs XRT+proton	1982-92	103 vs 99	Overlevelse komplikasjoner	5 år
MGH (53)	Kontr. Studie	Proton+ XRT vs XRT	1973-79	84  116	Overlevelse, komplikasjoner	
MGH (54)	Pasient- serie	Proton + XRT	1976- 92	167	Overlevelse, komplikasjoner	
Loma (55-60)	Pasient- serier	Proton, proton + XRT	1991-95	909	Overlevelse Komplikasjoner	5 år

*Tabell 6: Studier som har rapportert resultater for pasienter med prostatakreft behandlet med protonterapi og konvensjonell strålebehandling (XRT). Referansene for pasientseriene viser til enkeltvis eller serier av publikasjoner fra det enkelte senter, og antall pasienter til det kumulative antall som er rapportert fra det aktuelle senteret. Studier som har elementer av kontrollert design/rapportering er vist separat. MGH =Massachusetts General Hospital*

Det er publisert resultater fra en RCT som omfattet pasienter med stadium T1B-T1IB prostatakreft. Studien ble gjennomført i perioden 1996-1999 (50). Pasientene ble randomisert til strålebehandling med to ulike dosenivåer gitt som kombinasjon av protoner (høy og lavdose) og fotoner. Stråledosen gitt med fotoner var lik i begge armer (50.4 Gy). Den ene gruppen fikk konvensjonelle stråledoser (70,2 GyE), mens den andre fikk høydose (79,2 GyE). Pasienter behandlet med høy dose hadde bedre lokal kontroll 67 % (95 % KI 60 – 74 %) sammenlignet med 48 % i gruppen som fikk konvensjonell dose (95 % KI 40 % - 55 %). Lokalt tilbakefall var positiv biopsi eller PSA nivå < 1 ng/ml. Det var ikke registrert forskjell i overlevelse ved 5 års oppfølging. Signifikant flere pasienter behandlet med høy dose hadde grad 2 akutte (57 vs 41 %) og sene (17 % vs 8 %) gastrointestinale komplikasjoner. Det var ingen signifikant forskjell i akutte eller sene genitoureale komplikasjoner. I denne studien er protonbehandling gitt ved to ulike sentre og med to ulike teknikker: to motgående protonfelt vs ett felt perinealt. Ved sistnevnte teknikk utnyttes ikke den fordelaktige dosekarakteristikken ved protonterapi med henblikk på dosebegrensning mot endetarm, noe den første teknikken ivaretar. Det ville dermed ha vært ønskelig å analysere forekomst av bivirkning for de to teknikkene separat; noe denne studien ikke gjør.

Ytterligere en RCT er gjennomført i perioden 1982-92 der pasienter med T3-T4 prostatakreft ble randomisert til vanlig strålebehandling (XRT)(67Gy) eller konvensjonell strålebehandling med tillegg av protoner (XRT+P) for å gi en total høyere dose (75CGE) (51;52). Protonbehandlingen er gitt perinealt med pasienten i gynekologisk leie. Dette medfører at avgrensning av proton dosen mot rektum skjer ved kollimering av protonstrålen – på samme måte som ved konvensjonell stråleterapi, og ikke ved å utnytte protonstrålens karakteristiske dosefordeling i dypet (*Bragg peak*). Det er derfor tvilsomt om valgt design er egnet til å undersøke om den gunstige dosefordelingen ved protonterapi kan være av klinisk nytte. Bestrålingsoppsett benyttet i denne studien er begrenset ved at fasiliteten kun tilbyr horisontal stråleretning. Det var ingen forskjell i overlevelse eller lokal kontroll for pasienter behandlet med høy (XRT+P) eller konvensjonell dose (XRT). For pasienter med lite differensiert ca. prostata (Gleason 4 eller 5), ble det imidlertid funnet signifikant økt lokal kontroll både etter 5 og 8 år hos gruppen som mottok protonterapi i tillegg til konvensjonell terapi (94 % og 84 % vs. 64 % og 19 %). Det må her understrekes at det var få pasienter i denne undergruppen..

Studien viste videre at doseøkningen, i form av protonterapi i tillegg til vanlig strålebehandling, også førte til høyere forekomst av komplikasjoner. Etter 8 års oppfølging rapporterte flere pasienter behandlet med protonterapi komplikasjoner sammenlignet med konvensjonell strålebehandling: blødning fra tarm (grad 1 og 2) (32 % versus 12 %,  $p=0.002$ ), urinrørs striktur (19 % versus 8 %,  $p=0.07$ ) og blod i urinen (15 % versus 8 %,  $p=0.25$ ) (51). Benks analyse viser videre en sammenheng mellom bestrålt volum og forekomst av rektal blødning (51). Det var ingen forskjell i urininkontinens eller potens mellom behandlingsgruppene.

En behandlingsserie som ble gjennomført på 1970-tallet sammenlignet resultatene med en kontrollpopulasjon som kun fikk konvensjonell strålebehandling (53). Det var ingen forskjell i overlevelse eller komplikasjoner for pasienter som ble gitt konvensjonell strålebehandling ( $n=116$ ) sammenlignet med pasienter som fikk protonterapi i tillegg ( $n=64$ ).

Det foreligger ytterligere seks publikasjoner hvorav fem har delvis overlappende populasjoner av pasienter behandlet i perioden 1990 til 97 (55-58;60;61). Pasientene er behandlet med protonterapi alene eller som tillegg til konvensjonell strålebehandling. I hovedsak har pasienter med mindre avansert sykdom fått protonterapi, mens de med mer avansert sykdom har fått protonterapi i tillegg til ekstern strålebehandling. Den totale stråledosen har vært 74-75 CGE. Det er rapportert overlevelse og komplikasjoner med oppfølging rundt 5 år. Rapporterte komplikasjoner er gastrointestinale eller urologiske symptomer (RTOG grad 2) hos rundt 3-5 % av de behandlede pasienter etter 3 år. Overlevelse er i hovedsak rapportert som sykdomsfri basert på PSA-målinger, og vil være sterkt avhengig av kreftstadium for pasientene som inngår i analysene.

Vel avgrenset og presis stråleterapi, for eksempel ved protonterapi, fordrer informasjon om prostatas og rektums beliggenhet ved hver enkelt behandling. Dersom marginer reduseres, for å legge til rette for økt totaldose, uten at prostatas posisjon sikres i forhold til feltgrenser, vil prostata kunne befinne seg utenfor høydoseområdet ved enkelte fraksjoner. Den effektive stråledosen vil dermed være vesentlig lavere enn den tilsynelatende stråledosen, og lokal kontroll kan dermed reduseres snarere enn økes. Tilsvarende vil det ikke la seg gjøre å redusere forekomst av rektale bivirkninger dersom ikke tilstrekkelig informasjon om rektums beliggenhet er kjent fra dag til dag. De omtalte studier er til dels utført i en periode hvor moderne billedveiledning (*image guided radiotherapy*) ennå ikke var en realitet, og forutsetningene for konformal stråleterapi reelt sett ikke var oppfylt.

### **Konklusjon prostatakraft:**

Det foreligger to RCT hvor klinisk nytte av økt stråledose til prostatat ved proton-boost er undersøkt for pasienter med prostatakraft. Den ene studien viser at med unntak av pasienter med lite differensiert ca. prostata synes det ikke å være forskjell i lokal kontroll (5 års observasjonstid); derimot er økt dose assosiert med økt frekvens av bivirkninger. I den andre studien er det påvist en markant økning i lokal kontroll (målt med PSA som endepunkt) både for pasienter med lav og moderat risiko, en begrenset økning i grad 2- komplikasjoner i endertarm, og uendret forekomst av bivirkninger i urinveiene. Det må understrekes at med perineal bestråling utnyttet ikke protonstrålens fordelaktige dosefordeling til å skjerme rektum. De øvrige studiene danner ikke tilstrekkelig grunnlag for å konkludere om protonterapi er mer effektiv enn konvensjonell stråleterapi eller annen lokal behandling.



## **Lungekreft**

Det er inkludert to pasientserier i rapporten som har vurdert protonterapi ved ikke-småcellet lungekreft (62;63). Begge studiene omhandler pasienter som var uegnet for kirurgi.

Studien fra Loma Linda var en fase II studie som omfattet 68 pasienter (63). De 22 første ble behandlet med 51 CGE og de 45 siste med 60 CGE. Resultatene er rapportert for hele populasjonen samlet, i tillegg er effekt av dose vurdert i forhold til overlevelse. Total overlevelse var 44 %, sykdomsfri overlevelse 72 % og metastatisk tilbakefall 31 %. Studien presenterer også analyse av overlevelse for pasienter som fikk lav (51 CGE) og høy dose (60 CGE). Resultatene indikerer bedre overlevelse for pasienter som fikk høy dose. Det er imidlertid ikke mulig å avgjøre om dette skyldes lengre tids oppfølging av pasienter i lavdosegruppen, om det er forskjeller i alvorlighet av sykdom eller andre forhold.

I studien fra Japan fikk noen pasienter protonterapi alene (n=33) og noen fikk protonterapi som tillegg til konvensjonell strålebehandling (n= 18). Totaldosene varierte fra 49-93Gy, og fraksjonsdosen fra 2-6 Gy. De rapporterer en til dels høy 5 års overlevelse (89 % for stadium 1A og 39 % for 1B), og moderate akutte og sene bivirkninger. Det er imidlertid flere åpenbare mangler ved denne studien, først og fremst er tre pasienter ekskludert fra analysene, én pga forverring av sykdom og to som utviklet fjernmetastase. Disse pasientene burde inngå i analysene både av overlevelsedata og komplikasjoner. Det er heller ikke redegjort for hvorfor og på hvilket grunnlag man har valgt totaldose og fraksjonsdose, eller hvor stor del av behandlingen protonterapi representerer. Forfatterne har foretatt en univariat analyse av lokal kontroll og 5 års overlevelse. Det ble ikke identifiserte faktorer som kan forutsi behandlingsutfall, med unntak av stadium. Manglende konsistens i studiedesign kan her klart være en medvirkende årsak, samt det begrensede pasientmateriale.

**Konklusjon:** Det er ikke mulig å vurdere nytten av protonbehandling ved lungekreft da det vitenskapelige grunnlaget er svært mangelfullt.

## **Kreft i lever**

Kun én pasientserie er inkludert som har vurdert protonterapi ved kreft i lever (64). Studien er gjennomført i Japan i perioden 1985-98, og inkluderte pasienter med TNM stadium I-IIIB. De fleste (60 %) av pasientene hadde avansert tumor (stadium II-IIIB). Median dose var 72 Gy (50-70Gy). 5-års overlevelse var 24 %, mens 5-års lokal kontroll er rapportert til 87 %. Komplikasjoner som følge av behandlingen var økt bilirubin, anemi økt transaminase. Pasientbaserte utfallsmål er ikke evaluert.

## Økonomi

Kostnader ved strålebehandling er avhengig av investeringskostnader og driftskostnader. Kostnadskomponenter ved investeringer er utstyr, bygninger og infrastruktur. Driftskostnader er personell og administrasjon, elektrisitet, service og vedlikehold og rentekostnader.

Det har ikke vært innenfor rammen av dette prosjektet å vurdere kostnadsforholdene ved protonterapi.

Goitein og Jermann modellerte kost-effekt forholdet ved protonterapi sammenlignet med intensitetsmodulert strålebehandling (65). Modellen beregnet kostnader for helsetjenesten basert på erfaringer i USA og Sveits<sup>1</sup>. Protonterapi ble sammenlignet med intensmodulert strålebehandling (IMRT).

- Investeringskostnadene for å etablere et protonterapisenter ble beregnet til 63 millioner Euro sammenlignet med 17 millioner Euro for strålebehandling. Levetiden for protonterapiutstyr var estimert til 30 år og strålebehandling 15 år.
- Driftskostnadene for protonterapi ble estimert til 15 millioner Euro sammenlignet med 5 millioner Euro for strålebehandling.
- Kostnadene ved behandling med protonterapi var i størrelsesorden 2,4 ganger høyere enn tilsvarende behandling med strålebehandling.
  - Kostnadene per fraksjon var 1,025 for protonterapi og 0,425 millioner Euro for ekstern strålebehandling (IMRT).
  - Kostnadene per behandling var beregnet til 25,6 millioner Euro for protonterapi og 10,6 for ekstern strålebehandling (IMRT).

I en sensitivitetsanalyse ble det undersøkt hvordan utvikling i utstyrskostnader vil kunne påvirke kostnadsforholdet mellom protonterapi og IMRT. Dersom utstyrskostnadene for protonterapi reduseres 25 % og utstyrskostnadene for IMRT forblir uendret i et 5-10 års perspektiv vil kostnadene ved protonterapi være 2,1 ganger høyere enn IMRT.

### Svensk kost-nytte modell

En svensk helseøkonomisk analyse har tatt utgangspunkt i Goiteins beregninger, og beregnet kostnadene for å etablere et nytt protonterapisenter i Sverige (66-68).

Samlet sett ble investeringskostnadene estimert til 580 millioner svenske kroner.

Det ble antatt at 11-12 % av pasientene som behandles med strålebehandling kan ha nytte av protonterapi. Det ble antatt et behov for 25 fraksjoner ved behandling av brystkreft og medulloblastom. Ved beregning av kostnadseffektivitet er det lagt til grunn en antagelse om at protonbehandling er minst like effektivt som konvensjonell strålebehandling. Kostnadene per pasient behandlet med protoner var 96 500 SEK for medulloblastom og 104 6000 SEK for brystkreft. Kostnadene ved tradisjonell strålebehandling var estimert til 39 000 SEK per behandlet pasient for disse indikasjonene.

---

<sup>1</sup> Antall behandlingsfraksjoner varierer for ulike diagnoser og om protonterapi gis alene eller som tilleggbehandling ved tradisjonell strålebehandling. I modellen ble kostnader totalt og per behandlingsfraksjon beregnet ut fra at en gjennomsnittspasient får 25 fraksjoner hver på 2 GyE.

Gjennomsnittsbelegg per stråleenhet ble beregnet ut fra at en behandlingssesjon med IMRT i gjennomsnitt tok 14 minutter og 22 minutter for protonterapi.

Ved behandling av prostatakreft og kreft i hode-hals var en behandlingsserie på 35 fraksjoner lagt til grunn. Kostnadene per pasient behandlet med protoner var 116 100 SEK for prostatakreft og 112 000 SEK for kreft i hode- og halsregionen. Til sammenligning var kostnadene ved tradisjonell strålebehandling 44 700 SEK for disse kreftformene (68).

I en kost-nytte modell var kostnad per kvalitetsjusterte leveår for protonterapi:

<b>Indikasjon</b>	<b>Kost per QALY i SEK</b>	<b>Sensitivitetsanalyse -lavere stråleutgifter</b>	<b>Sensitivitetsanalyse - høyere stråleutgifter</b>
Brystkreft <sup>2</sup>	549 713	501 130	743 670
Prostatakreft <sup>3</sup>	238 904	220 725	314 796
Kreft i hode-hals	32 700	27 500	54 500
Medulloblastom <sup>4</sup>	kostnadsbesparende		

*Tabell 7: Modelling av kos- nytte ved protonterapi sammenlignet med tradisjonell strålebehandling for ulike pasientgrupper basert på kostnader for den svenske helsetjenesten (SEK= svenske kroner). Resultatene er basert på forutsetninger om effekt og bivirkninger som imidlertid ikke er tilfredsstillende dokumentert i kliniske studier.*

Investeringskostnadene for å etablere et protonterapisenter var 63 millioner Euro sammenlignet med 17 millioner for strålebehandling. Levetiden for protonterapi-utstyr var estimert til 30 år og strålebehandling 15 år. Videre var driftskostnadene for protonterapi estimert til 15 millioner Euro og for strålebehandling 5 millioner Euro. Kostnadene per fraksjon som gis var henholdsvis 1.025 og 0.425 millioner Euro for henholdsvis protonterapi og strålebehandling. Kostnadene ved behandling med protonterapi var i størrelsesorden 2.4 x høyere enn tilsvarende behandling med strålebehandling. Dersom utstyrskostnadene for protonterapi reduseres 25 % og utstyrskostnadene for strålebehandling forblir uendret i et 5-10 års perspektiv vil kostnadsforholdet for de to behandlingsformene være slik at protonterapi er 2.1 x mer kostbart per fraksjon.

I den svenske utredningen er det anslått at 11-12 % av pasientene som behandles med strålebehandling kan ha nytte av protonterapi. Dokumentasjonen som ligger til grunn for beregningene er studier som har vurdert nytten av ekstern strålebehandling, og i liten grad studier som har vurdert protonterapi.

<sup>2</sup> 55 år gammel kvinne med brystkreft behandlet med konvensjonell strålebehandling eller protonterapi

<sup>3</sup> 65 år gammel man med prostatakreft behandlet med konvensjonell strålebehandling eller protoner

<sup>4</sup> 5 år gammelt barn med medulloblastom behandlet med konvensjonell strålebehandling eller protoner

### **Behandling av norske pasienter i utlandet**

Vi kontaktet de Regionale helseforetak og Rikstrygdeverket høsten 2005 for å innhente oversikt over antall pasienter som er behandlet i utlandet og kostnader ved denne behandlingen.

Rikstrygdeverket hadde ansvar for slik behandling frem til 1.september 2004, etter det fikk de regionale helseforetak ansvar for utenlandsbehandling. Datamaterialet i RTV gir ikke grunnlag for å vurdere indikasjon for behandlingen uten å gjennomgå alle refusjonsvurderinger. Vi har derfor ikke vurdert dette.

### **Helse-nord RHF**

Ingen pasienter er sendt til utlandet for behandling.

### **Helse-midt RHF**

Kontor for utenlandsbehandling ved St. Olavs Hospital har sendt til sammen fire pasienter fra Midt-Norge til utlandet for protonstrålebehandling etter 01.09.04

2004: 1 pasient, indikasjon malignt melanom, kostnader 123 000 NOK, sted Akademiska sjukhuset, Uppsala

2005: 3 pasienter:

Pasient 1: Indikasjon kordom i cranio-cervical overgangen, kostnad ca. 156 000 NOK, sted Universitetsklinikum Heidelberg, Radiologiske klinik, Tyskland

Pasient 2: Indikasjon sinonasalt adenocarcinom, kostnad ca. 126 000 NOK, sted Akademiska sjukhuset, Uppsala

Pasient 3: Indikasjon sinonasalt carcinom, kostnad ca. 153 000 NOK, sted Akademiska sjukhuset, Uppsala

Kostnadsdataene omfatter kostnader for innleggelse, operasjon, titanmarkør og pakkepris for protonstrålebehandling i x antall døgn.

### **Helse-vest RHF**

Overlege Olav Mella ved Kreftavdelingen, Haukeland sykehus oppgir at få pasienter (0-1 per år) sendes til behandling med protonterapi. Dette er pasienter med kreft i hoderegionen (kordomer). Sykehuset har alternativer til protonbehandling for pasienter med kreft i hode, bl.a. strålekniv.

### **Helse-sør RHF**

Professor Øyvind Bruland opplyser at to pasienter med kondrosarkom lokalisert til skallebasis ble sendt til Boston for protonbestråling i 2004. Kostnaden for den ene var i underkant av 400 000 NOK. I 2005 fikk to pasienter godkjent slik behandling – en pasient med tumor cerebri ble behandlet i San Fransisco med kostnad 300 000 NOK og en med clivus kordom fikk behandling i Uppsala.

### **Helse-øst**

Overlege Kjell Magne Tveit ved Kreftavdelingen på Ullevål sykehus oppga at de ikke har sendt pasienter til behandling med protonterapi.

## Etiske vurderinger ved innføring av protonbehandling

Denne rapporten viser at mange pasienter har vært behandlet med protonterapi uten at dette har vært organisert som kliniske studier som gir tilstrekkelig grunnlag for vurdere kliniske effekter ved behandlingen. Dette er i seg selv en moralsk utfordring. Dersom teknologi innføres uten tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag er det et moralsk problem. De første studiene som gjøres med en ny teknologi vil av naturlige årsaker være begrensede med hensyn til kvalitet og evidens, men dersom videre forskning er av samme kvalitet, er det et moralsk så vel som et metodisk anliggende. Videre forskning bør derfor omfatte kontrollerte studier, men for sjeldne tilstander er dette vanligvis ikke mulig. Problemet er tosidig. Man kan komme til å bruke teknologi som ikke er virksom og man kan avstå fra å bruke virksom teknologi, fordi effekten ikke er dokumentert.

Det er et økende krav i helsetjenesten at kliniske effekter ved nye metoder skal være dokumentert. Det kan imidlertid diskuteres hvilken dokumentasjon som bør ligge til grunn for beslutninger om klinisk anvendelse av protonterapi. Det foreligger svært få studier som har sammenlignet protonterapi med ekstern strålebehandling, og spesielt intensitetsmodulert strålebehandling. Det vil være naturlig å diskutere dokumentasjonskrav i forhold til pasientgruppens størrelse, sykdommens alvorlighet og mulighet for annen behandling:

- Pasienter med sjeldne kreftformer der eksisterende behandling (f.eks kordomer, kondrosarcomer) ikke gir tilstrekkelig kreftkontroll. Det er ikke gjennomført randomiserte kontrollerte studier med protoner av disse pasientene. Det er heller ikke realistisk å forvente dokumentasjon på dette nivå. Det bør initieres prospektive studier/registre med protokoll for pasienter som gjør det mulig å vurdere behandlingens effekter.
- For mer vanlige kreftformer der det mangler dokumentasjon fra RCT vil det være gunstig med internasjonalt samarbeids for å skaffe tilveie denne type kunnskap
- Pasienter med svulster lokalisert nær kritiske strukturer der det kan være konflikt mellom lokal kontroll og langtidskomplikasjoner

Dette reiser en rekke forskningsetiske utfordringer ved utprøving og innføring av ny teknologi. Protonbehandling har i prinsippet samme biologiske effekt som annen strålebehandling, men gir i større grad en avgrenset og lokal bestråling. I henhold til rasjonell argumentasjon bør protonterapi derfor tas i bruk; dette i motsetning til empirisk argumentasjon. Denne undersøkelsen har vist at det kun i begrenset grad finnes dokumentasjon på klinisk effekt av konformal stråleterapi med protonbestråling. Empirisk dokumentasjon på klinisk nytte av protonterapi foreligger derfor i liten grad. Dersom man legger til grunn at protonbestråling kun er en teknikk for å oppnå konformal stråleterapi, på linje med andre teknikker som IMRT og brachyterapi, vil man finne at tilfanget av empirisk argumentasjon for dette prinsippet er langt større. I Helsinkideklarasjonens artikkel 32 står det ”I behandlingen av en pasient der det ikke finnes dokumenterte forebyggende, diagnostiske og terapeutiske metoder, eller der slike metoder ikke har virket, må legen, med pasientens informerte samtykke, stå fritt til å benytte seg av forebyggende, diagnostiske og terapeutiske tiltak som er nye eller uprøvde, når tiltakene etter legens skjønn gir håp om å redde liv, gjenvinne helse eller lindre lidelse.” For livreddende behandling er det i enkelttilfeller derfor mulig å bruke ny metodikk, dersom den virker lovende. Dette betyr dog ikke at for all potensielt livreddende behandling fravikes kravet om dokumentert effekt. Her er det viktig å merke seg artikkelens annet ledd: ”Hvis mulig skal slike tiltak gjøres til gjenstand for forskning med sikte på å få klarlagt deres sikkerhet og effekt. Et annet moment

som ligger implisitt i dette er at metodens potensial for god effekt (efficacy) ikke er tilstrekkelig for å konkludere om hvorvidt man i praksis oppnår den tilsiktede effekt (effectiveness).

I all strålebehandling ligger det er prinsipp om å benytte den laveste effektive dose (as low as resonable achievable (ALARA)). Dette er blant annet nedfelt i lov om strålevern som er omtalt i kapittel om juridiske aspekter.

Det er mulig å etablere prospektive protokoller for vurdering av behandlingsresultater og fremskaffe viktig kunnskap for protonbehandling gjennom internasjonalt samarbeid. Det er vesentlig at disse standardiseres slik at grad av heterogenitet reduseres. Det vil være nødvendig for å kunne sammenstille erfaringene fra disse studiene.

Rapporten viser at det kan bli aktuelt å vurdere protonterapi for enkelte pasientkategorier. Som nevnt i innledningen har enkelte norske pasienter etter særskilt vurdering blitt behandlet med protoner ved sentra i utlandet. Bidrag til behandling i utlandet gis vanligvis for behandlingsmetoder som har dokumentert effekter. Eksisterende dokumentasjonen for protonterapi gir ikke grunnlag for å konkludere med hensyn til effekt. Ved behandling i utlandet reises spørsmålet om hvilke krav som skal stilles i forhold til dokumentert effekt. Hva kan og hva bør være dokumentert? Hvilke krav til effekt skal stilles (grenser)? Skal det stilles ulike krav til dokumentasjon for ulike pasientgrupper? Er andre aspekter som ikke lar seg fange ved kunnskapsbasert medisin (evidence based medicine) viktige for vurderingen (av pasienter der det ikke foreligger alternativer)? Skal vi stille krav om at pasienter som behandles i utlandet deltar i gode forskningsprosjekt?

Det kan også stilles krav om at helsepersonell og derved også pasientene deltar i de nordiske eventuelt europeiske samarbeidsprosjekter som planlegges, pasientene vil da bli inkludert i studier.

I tillegg til dette følger en rekke moralske utfordringer i forhold til bruk av teknologien i forhold til den enkelte pasient. Pasientene det gjelder er i stor utstrekning ikke samtykkekompetente (barn) eller i en spesielt sårbar situasjon. Dette gir utfordringer i forhold til å sørge for at pasientene har forstått innhold, omfang og konsekvenser av behandlingen (i forbindelse med samtykke).

Protonbehandling er en ny høyteknologisk metode, som det kan være knyttet industrielle interesser, status og prestisje til. Samtidig kan det synes som om metodevurderinger har hatt en tendens til å evaluere nye ressurskrevende høyteknologiske metoder på bekostning av mer allmenne teknologier. Tilsvarende har man fra helsepolitisk hold vært skeptisk til ny ressurskrevende teknologi. Også metodevurderingenes og helsepolitiske verdier synes relevante i denne sammenhengen.

## Juridiske aspekter

Konklusjoner i denne rapporten reiser spørsmål som belyser flere aspekter i helselovgivningen.

Følgende lover er relevant

- Lov om strålevern og bruk av stråling med tilhørende forskrifter (Lov: [\)](http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/usr/www/lovdata/all/nl-20000512-036.html&dep=alle&kort+,+titt=str%c5levern&Forskrifter: http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/usr/www/lovdata/for/sf/ho/ho-20031121-1362.html&dep=hod&kort+,+titt=str%c5levern&)
- Helsepersonelloven
- Pasientrettighetsloven
- *Forskrifter om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om dispensasjons- og klagenemnd* (FOR 2000-12-01 nr 1208: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldrens?/usr/www/lovdata/for/sf/ho/xo-20001201-1208.html>).

Samlet sett henviser lovverket til at strålebehandling skal følge et forsiktighetsprinsipp der lavest mulig dose benyttes, og om mulig andre ikke-radioaktive behandlingsprinsipper.

Samlet sett henviser lovverket til at strålebehandling skal følge et forsiktighetsprinsipp der lavest mulig dose benyttes, og om mulig skal andre ikke-radioaktive behandlingsprinsipper benyttes. Lov om strålevern har et eget kapittel som regulerer medisinsk bruk av stråling. I lovens § 13 påpekes det bl.a. følgende: *Ved vurderingen skal det blant annet tas hensyn til om nytteverdien overstiger den skadelige virkning strålingen kan ha. Det skal tas hensyn til den enkeltes nytte, samfunnets nytte og muligheten for å anvende alternative teknikker. Stråling skal unngås dersom man uten vesentlig ulempe kan oppnå samme resultat på annen måte, f.eks. ved bruk av andre metoder eller ved å fremskaffe resultater fra tidligere undersøkelser. Når stråling anvendes, skal den faglig ansvarlige for undersøkelsen eller behandlingen sikre at de stråledoser som gis, er så lave som med rimelighet kan oppnås, sett på bakgrunn av formålet med bestrålingen, tilgjengelig utstyr og ressurser, og lignende forhold.*

Dette forsiktighetsprinsippet understrekes også i strålevernforskriften § 29 om berettigelse ved bruk av stråling.

*Nye metoder og anvendelser av stråling i medisin skal være vurdert å være berettiget på et generelt grunnlag før de brukes allment. Eksisterende bruksområder og metoder skal vurderes på nytt, når det fremkommer nye opplysninger om deres effektivitet eller virkninger. Det skal vurderes om bruken av stråling er berettiget med hensyn til den enkelte pasients individuelle forutsetninger, og det skal om mulig innhentes tidligere informasjon om pasienten med tanke på å unngå unødvendig strålebruk. En bestråling kan være berettiget i et enkelt tilfelle, selv om den ikke er generelt berettiget.*

Strålevernforskriften påpeker også at man har en kontinuerlig forpliktelse for å se til at medisinsk strålebruk er optimalisert (§ 30). Innunder dette ligger det en vurdering av

diagnostisk informasjon eller behandlingseffekt, praktisk gjennomførbarhet av undersøkelse eller behandling, samt vurdering av arbeidsteknikk og stråledose til pasient.

Videre understrekes det i § 31 at *behandling med ioniserende stråling i den hensikt å helbrede sykdom eller lindre symptomer skal skje etter faglig forsvarlige og dokumenterte prosedyrer med hensyn til beskrivelse av målvolum, risikoorgan, fraksjonering og doser.*

### **Nasjonal kreftplan**

Det er et generelt mål for helsetjenesten at det er et godt kunnskapsgrunnlag for de behandlingsmetoder som tilbys, fortrinnsvis basert på robust klinisk forskning. Dette kunnskapsgrunnlaget skal ivareta pasientenes rett til effektiv og virksom behandling, og samtidig skåne pasienter for ineffektiv og skadelig behandling.

Vurdering av kunnskapsgrunnlaget er en særlig utfordring ved nye metoder og behandlingsprinsipper. Det er spesielt vanskelig å vurdere når metoden kan anses tilstrekkelig dokumentert mht kliniske effekter og komplikasjoner/bivirkninger før metoden brukes i rutinebehandling.

Det er et viktig skille mellom utprøvende behandling der pasientene er underlagt overvåkning og forpliktelser mht rapportering til nasjonale etiske komiteer i medisin. Denne oppfølgingen og rapporteringen i kliniske studier skal ivareta pasientenes interesser og sikkerhet. Ved innføring av nye metoder i rutinebehandling er det ikke krav om oppfølging og evaluering av virksomheten, og en forutsetter da at behandlingen er tilstrekkelig evaluert i forutgående kliniske studier.

I Norsk kreftplan fra 1997 gis følgende betraktninger om standardbehandling eller etablert behandling: *Med standardbehandling eller etablert behandling mener vi den behandling som norske pasienter gis (bør gis, har krav på) og som har vist seg å være effektiv. Den må bygge på resultater fra vitenskapelige undersøkelser.*

([http://odin.dep.no/hod/norsk/dok/andre\\_dok/nou/030005-020013/hov003-bn.html](http://odin.dep.no/hod/norsk/dok/andre_dok/nou/030005-020013/hov003-bn.html))

Utfordringen i det kunnskapsgrunnlaget som foreligger om protonbehandling er at studiene er svært heterogene med hensyn til intervensjon og populasjon. Det er derfor vanskelig å sammenstille erfaringene fra studiene som er rapportert. Dessuten er det et problem at rapporteringen fra studier som har vært gjennomført er ufullstendig og selektiv.

### **Rett til nødvendig helsehjelp**

Pasientrettighetsloven gir pasientene innen prioriteringsgruppe I og II (Lønning II) rett til nødvendig helsehjelp. Pasienter med kreft faller inn under disse prioriteringsgruppene, og har således rett til helsehjelp. Denne retten gjelder dersom pasienten har forventet nytte av helsehjelpen, og kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt (§ 2-1). Det er derfor en forutsetning med kunnskap om metodens nytte og nytte-kostnad for å vurdere rettigheter til behandling.

- Det er vilkår at pasienten må ha en forventet nytte av helsehjelpen – helsehjelpen skal være dokumentert effektiv. Det skal foreligge god vitenskapelig dokumentasjon for at forholdene kan forandres til det bedre ved aktiv medisinsk behandling (livslengde eller



livskvalitet), eller at tilstanden kan forverres uten behandling. Retten til nødvendig helsehjelp omfatter ikke eksperimentell eller utprøvende behandling.

- Det må foreligge et rimelig forhold mellom kostnadene ved behandlingen og den forbedring av pasientens helsetilstand som behandlingen forventes å gi. Vilkårene for rett til helsehjelp bygger på en sammenheng mellom tilstandenes alvorlighet, muligheten for å forbedre den ved helsehjelp og helsehjelpens kostnadseffektivitet. Disse vilkårene er relative i forhold til hverandre. Er pasientens prognose meget dårlig, vil kravet til forventet nytte være lavere enn om prognosen er mer usikker. Tilsvarende vil det kunne kreves mindre hensyn til tilstandens alvorlighet dersom nytten med høy grad av sikkerhet er stor i forhold til om den er moderat eller mindre sikker. Pasientens diagnose er i og for seg uten betydning. Innenfor en og samme diagnose vil noen pasienter kunne ha rett til nødvendig helsehjelp og andre ikke.

### **Helsehjelp i utlandet**

Protonterapi er ikke et etablert behandlingstilbud i Norge, men gis ved flere institusjoner i andre land. Refusjon av utgifter til behandling i utlandet for behandlingsmetoder som ikke tilbys i Norge er regulert gjennom *Forskrifter om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om dispensasjons- og klagenemnd* (FOR 2000-12-01 nr 1208: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/wiftldrens?usr/www/lovdata/for/sf/ho/xo-20001201-1208.html>).

En pasient som har rett til nødvendig helsehjelp, men som ikke kan få helsehjelp fordi behandlingen ikke kan utføres forsvarlig i Norge har rett til helsehjelp i utlandet dersom behandlingen tilfredsstillende § 2-1 om forventet nytte og nytte kostnad. I merknadene til forskriftene understrekes det: ” *Et grunnleggende vilkår for bidrag til behandling i utlandet har vært manglende medisinsk kompetanse ved norske sykehus. Dersom behandlingen kan utføres forsvarlig i Norge etter akseptert metode har rikstrygdeverket ikke kunnet yte bidrag. Hovedregelen er derfor at man skal benytte det behandlingstilbudet som finnes i Norge selv om det kan være utviklet et mulig mer avansert behandlingstilbud i utlandet. Dette gjelder selv om pasienten ønsker behandling utført ved utenlandsk institusjon etter en metode som ikke er tatt i bruk i Norge*”.

Utredningen av kunnskapsgrunnlaget for protonterapi viser at det er mangelfull dokumentasjon av effekter. Samtidig åpner protonbehandling for behandlingsmuligheter for enkelte pasienter der lokalisasjon av tumor eller andre forhold tilsier at konvensjonell strålebehandling ikke kan benyttes.

Bestemmelsene åpner for unntak for enkeltpasienter med sjeldne sykdomstilstander som kan få eksperimentell eller utprøvende behandling selv om vilkårene i § 2 om dokumentert nytte og nytte-kostnadsforholdet ikke er oppfylt. Dette unntaket gjelder for enkeltpersoner innen sykdomsgrupper som er så sjeldne, og/eller så vanskelige og ressurskrevende at det ikke er bygget opp nasjonal kompetanse. Her skiller det mellom utprøvende og eksperimentell behandling, og det kreves at pasienten har mer alvorlig tilstand ved eksperimentell behandling enn ved utprøvende behandling.

I merknadene til forskriftene karakteriseres dokumentasjonskrav som følger:

- Ved eksperimentell behandling er avstanden til tilstrekkelig dokumentasjon relativt stor, og man krever som regel dyreforsøk i første omgang for å avgjøre om man skal gå videre med kliniske forsøk. Undersøkelser ved eksperimentell behandling legger spesielt vekt på å avklare bivirkninger, maksimal tolerabel dose og behandlingseffekt. I forbindelse med medikamentutprøvning gjelder dette vanligvis fase I- eller fase II-studier.
- Ved utprøvende behandling ytes samme behandling som ved eksperimentell behandling, men den utføres som ledd i en vitenskapelig kontrollert studie av en lovende behandlingsmetode. I forbindelse med utprøvende medikamentell behandling gjelder dette vanligvis en fase III studie
- Alle tjenester bør i første omgang gjøres til gjenstand for forskning på grunnlag av godkjente forskningsprotokoller, normalt som klinisk kontrollerte studier.

## Kommentarer

Protonbehandling gir muligheten for behandling med høyere stråledoser enn det som kan oppnås ved konvensjonell strålebehandling, og en teoretisk mulighet for å redusere stråleskade på friskt vev. Dette er særlig viktig ved behandling av kreft lokalisert nær funksjonelle organer, men også for indikasjoner der man i dag ikke oppnår tilfredsstillende tumorkontroll. Protonterapi er en variant av strålebehandling som har veldokumentert effekt på kreftceller. Det kan argumenteres at effekten av strålebehandling er veldokumentert, og at det derfor er et spørsmål om i hvilken grad det er behov for å dokumentere effekt av behandling på kreftkontroll.

Til nå er over 40 000 pasienter behandlet med protonterapi ved ulike sentre rundt omkring i verden, uten at det er rapportert data som gir mulighet for å sammenligne effektene av protonbehandling med annen strålebehandling. Det er gjennomført få randomiserte kontrollerte studier, og rapporteringen fra flere av disse er både selektive og mangelfull. Denne oversikten identifiserte 4 RCT'er med rundt 700 pasienter, eller 1-2 % av populasjonen som til nå er behandlet med protonterapi. De fleste randomiserte studier er dose-eskalerings studier der effekt og bivirkninger vurderes for ulike doser og kombinasjoner av protoner. Hovedtyngden av dokumentasjonen er fra pasientserier med pasienter som er svært ulike både med hensyn til risiko for progresjon eller tilbakefall. Videre er det stor variasjon i intervensjonen; protonbehandling er gitt alene eller i kombinasjon med konvensjonell strålebehandling, det er variasjon i dose og i hvilken annen behandling som pasientene har fått. Flere av studier har overlappende pasientpopulasjoner, noe som kan gi et feilaktig inntrykk av en mer omfattende dokumentasjon enn det som er reelt. Dette gjelder særlig for behandling av kreft i øyet.

Nye protonterapisentre er nylig ferdigstilt eller under planlegging, og det forventes derfor økt bruk av denne behandlingen. Ved de diagnoser der protonterapi teoretisk kan bidra til en bedre behandling men der metoden ikke rutinemessig er tatt i bruk bør pasienter kunne behandles innenfor randomiserte studier som evaluerer effekt og bivirkninger i forhold til standardbehandling. Ved diagnoser der protonterapi internasjonalt betraktes som rutinebehandling, bør pasientene inkluderes i randomiserte studier som evaluerer klinisk nytteverdi inklusive langtidsbivirkninger.

## Evidenstabeller

## Children with intracranial tumors

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Centre de Protontherapie d'Orsay France</b></p> <p>Noel 2003 (5)</p> <p>Habrand et al 1999 (6)</p>	<p><b>Study design:</b> Case-series</p> <p><b>Population:</b> Noel 2001: 17 children with intracranial neoplasm age patients with intracranial malignancies<sup>5</sup>, age 6-17 years. Treated between 1994-2001</p> <p>Habrand: publication on 9 of the 17 children included in the report by Noel et al.</p> <p><b>Intervention:</b> Proton 9-31 CGE + photon 24-54 Gy for a total dose of 50-69 CGE (median 60 CGE)</p> <p><b>Outcome:</b> survival, complications</p> <p><b>Follow up:</b> 3- 81 months, median 27 months</p>	<p><b>Overall survival</b> 1 year: 93 ± 6% 2 year: 83 ± 11% 3 year: 83 ± 11%</p> <p><b>Local control</b> 92 ± 8% for a follow up of (3-81 months)</p> <p><b>Side effects</b> Neuropsychological impairment: grade 1 memory loss 1 child neurological deterioration: 1 child Panahypopituitarism: 1 child</p>	

<sup>5</sup> chordoma, chondrosarcoma, sarcoma, craniopharyngioma, meningioma, rhabdomyosarcoma, pinealoblastoma, glioma, osteosarcoma, pnet

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Loma Linda University Medical Center</b></p> <p>Hug 2002 (3)</p> <p>McAllister 1997 (4)</p>	<p><b>Study design:</b> Case-series</p> <p><b>Population:</b> Hug 2002: 27 children 2-18 years with astrocytoma, 44% treated for primary disease and 56% for recurrent disease</p> <p>McAllister 1997 Cranial tumors, 28 children 1- 18 years at risk for brain injury selected from the cohort of children treated between 1991-1994</p> <p><b>Intervention:</b> Proton 50.4-63 CGE n=26 Photon (45 Gy) + proton (18 CGE) n=1</p> <p><b>Outcome:</b> survival, complications</p> <p><b>Follow up:</b> 7-81 months</p>	<p><b>Overall survival</b> Hug 2002: 85%</p> <p><b>Local control</b> Hug 2002: 78%</p> <p><b>Complications</b></p> <p>Hug 2002: Hypopituitarism: 15% Myoamoya disease: 3.7% Quality of life: No patients experienced a drop of &gt; 10% on the Lansky performance scale</p> <p>McAllister: 4/28 patients had site-specific treatment related morbidity: new seizures n=2, cataract n=1, hormone deficiency n=1</p>	<p>Data from McAllister et al cannot be used to calculate survival- or complication rates since the total number of patients treated is unknown.</p>

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Loma Linda University Medical Center and Massachusetts general hospital</b></p> <p>Hug 2002 (2)</p>	<p><b>Study design:</b> Case-series 17 patients treated at Massachusetts and 12 at Loma</p> <p><b>Population:</b> Hug 2002: 29 children 1-19 years with mesenchymal neoplasms invading the skull base: malignant tumor<sup>6</sup> n=20 and benign tumor<sup>7</sup> n=9</p> <p><b>Intervention:</b>  Proton n=13  Photon + proton n=16 (photon doses &lt; 30% of total prescribed dose)  Median total dose: 71 CGE for malignant and 60 CGE for benign tumors</p> <p><b>Outcome:</b> survival, complications</p> <p><b>Follow up:</b> 13-92 months (mean 40 months), 40% followed for ≥4 years</p>	<p><b>Overall survival</b>  Malignant: 65%  Benign: 100%</p> <p><b>Local control</b>  Malignant: 75%  Benign: 89%</p> <p><b>Complications</b>  Severe late effects: 7%  Pituitary insufficiency: 27%</p>	<p>Formal neurocognitive testing was only undertaken in the most recently treated patients</p>

<sup>6</sup> Chordoma, low-intermediate grade chondrosarcoma, rhabdomyosarcoma, myxoid sarcoma, malignant fibrous histiocytoma, epithelioid sarcoma

<sup>7</sup> Giant cell tumor, chondroblastoma, angiofibroma

## Eye tumors

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Gragoudas et al 2000 (7)</p> <p>A randomised controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma</p>	<p><b>Study design:</b> Randomised controlled trial Block allocation stratified by tumor height, characteristics of visual outcome. Allocation by research staff</p> <p><b>Population:</b> Melanoma of choroids and/or ciliary body within 4 disc diameter of optic disc.</p> <p><b>Intervention:</b> proton therapy 50 CGE n=94 70 CGE n=94</p> <p><b>Time period:</b> October 1989- July 1994</p> <p><b>Outcome:</b> visual acuity, radiation associated complications</p> <p>Follow up 1998</p>	<p>No difference in tumor regrowth between groups 2/94 and 3/94 for low versus high dose groups.</p> <p>No difference in 5-year visual acuity, letters read, rate of maculopathy for high or low dose proton therapy</p> <p>No difference in rates of radiation papillopathy, but non-significant trend towards decrease in low dose group when tumors were within 1 DD of optic disc.</p>	<p>Study aimed to assess clinical effects of a dose reduction from 70 to 50 CGE</p> <p>The actual dose given in the low dose group was 45 CGE, because dose per fraction was reduced and not the number of fractions.</p> <p>This study is regarded inconclusive, without statistical power to assess safety of dose reduction on tumor regrowth</p> <p>Improper procedure for allocation</p> <p>Treating physician and patient blinded to allocation</p> <p>Validity: 1-</p>



Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Seddon et al 1990, 1985 (8;9)</p>	<p><b>Study design:</b> comparative study of patients treated with enucleation and protontherapy</p> <p><b>Population:</b> Patients with uveal melanoma</p> <p>Seddon et al 1990 Protontherapy n=556 treated between 1975-84 Enucleation n=257 treated between 1975-84 and n=238 treated between 1965-75</p> <p>Seddon et al 1985 Protontherapy n=120 treated between 1975-81 Enucleation n=161 treated between 1965-84</p> <p><b>Outcome:</b> survival, Follow up 1-13 years</p>	<p><b>5 year overall survival</b> Proton: 81% Enucleation: 68%</p> <p><b>Metastatic death<sup>1</sup></b> Protontherapy: RR 1.0 Enucleation: RR 1.1 (0.8-1.5)</p> <p><b>Cancer death<sup>1</sup></b> Protontherapy: RR 1.0 Enucleation: RR 1.0 (0.7-1.4)</p> <p><b>All cause mortality<sup>1</sup></b> Protontherapy: RR 1.0 Enucleation: RR 1.2 (0.9-1.6)</p> <p><sup>1</sup> Cox propotional hazard model adjusted for tumor hight, diameter, location, extrascleral lesion and age, follow up 1-13 years.</p>	<p>The enucleation group was divided into a concurrent and historical control group.</p> <p>We used results only for concurrent controls.</p> <p>Compared with concurrent enucleation controls patients treated with protons were younger and had smaller tumors that were less likely confined to the area posterior to equator</p> <p>Validity: 2/3+</p>

Author	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>St Bartholomeus hospital and Moorfields eye hospital London</b></p> <p>Wilson 1998 (11)</p> <p>Foss 1997 (10)</p>	<p><b>Study design:</b> Retrospective analysis of medical records</p> <p><b>Population:</b> Wilson: 597 patients with choroidal melanoma, age 13-89 years, treated between 1988-98</p> <p>Foss: 125 of 127 patients with choroidal melanoma, age 19-83 years, treated between 1988-92</p> <p><b>Intervention:</b> Episcleral plack therapy 100 CGE <sup>125</sup>I n=190 <sup>106</sup>Ru n=140 Proton therapy 60 CGE n=267</p> <p><b>Outcome:</b> survival, local recurrence, visual acuity, radiation induced complications</p> <p><b>Follow up :</b> <sup>125</sup>I 1-102 months (mean 47), <sup>106</sup>Ru 6-98 months (mean 45) , PBRT 4-85 months (mean 43)</p>	<p><b>Mortality (due to metastasis)</b> <sup>125</sup>I: 3.7% <sup>106</sup>Ru: 5.0% Proton: 9.4 %</p> <p><b>Local recurrence (mean time)</b> <sup>125</sup>I 4.2% (29 ± 20 months) <sup>106</sup>Ru 10.7% (39 ± 22 months) Proton: 5.2% (21 ± 22 months) RR for local recurrence (Cox adjusted for basal diameter) Ru vs Proton: RR 2.9 (1.3-7.0) I vs proton: RR 1.0 (0.4-2.5)</p> <p><b>Visual acuity</b> <sup>125</sup>I average loss 2.1 lines (SD 3.3) <sup>106</sup>Ru average loss 1.1 lines (SD 2.6) Proton: average loss 3.3 lines (SD 3.2)</p> <p><b>Vascular glaucoma:</b> <sup>125</sup>I: 2.1% Proton: 5.6%</p> <p><b>Enucleation:</b> <sup>125</sup>I: 5.8% <sup>106</sup>Ru: 5.0% Proton: 10.9 %</p>	<p>No statistical analysis presented for possible differences in clinical or demographic variables between treatment groups</p> <p>Apparently patients treated with Ru had significantly higher risk for local recurrence. But the model was only adjusted for basal diameter and not other possible confounders.</p> <p>The study does not discuss the possibility of an inconsistency between mortality and local recurrence. Criteria for defining local recurrence was not specified</p> <p>Study does not present statistical analysis of mortality, only local recurrence.</p> <p>Patients treated with proton therapy had significantly greater loss in visual acuity compared with patients treated with 125I and 106Ru.</p>

Author	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Li 2003, 2000 (23;24)</p> <p>Gragoudas 2002, 1992, 1988, 1987, 1986, 1985 (15-20)</p> <p>Egan 1998 (12)</p> <p>Munzenrider 1999, 1989 (25;26)</p> <p>Glynn 1989 (14)</p>	<p><b>Study design:</b> case series at the Massachusetts General Hospital Center and Harvard cyclotron Laboratory</p> <p><b>Population:</b> patients with intraocular melanoma: tumor location: 25% ciliary body, 75% choroids Tumor size<sup>8</sup>: 20% small, 50% median and 30% large tumors</p> <p>Li 2003: 1204 patients treated between 1985-98, median follow up 7.9 years</p> <p>Gragoudas 2002: 1922 patients treated between 1975-96, follow up:</p> <p>Li 2000: 1848 patients treated between 1975 -95, median follow up 9.5 years, dose 54-100CGE</p> <p>Egan 1998: 1541 patients treated between 1975-1993, median follow up among survivors 8 years (6 months- 18 years)</p> <p>Gragoudas 1992 : 1077 patients treated 1974-87, follow up to June 1990</p> <p>Glynn 1989: 700 of 889 patients treated between 1975-86, median follow up 2.2 years</p> <p>Munzenrider 1989: 1006 patients treated between 1975-86, follow up 2-13 years</p> <p>Gragoudas 1988: 780 patients treated between 1975-85, median follow up 2.2 years (4 months – 10 years)</p> <p>Gragoudas 1987: 107 consecutive patients treated between 1975-81, median follow up 5.4 years (range 2.7-10.5 years)</p> <p><b>Intervention:</b> Proton therapy: 95% of patients were treated with 70 CGE, 4% were given 50 CGE and 1% other doses</p>	<p><b>Overall survival</b></p> <p>Li 2003: 69% (4-15 years fu)</p> <p>Egan 1998: 5 year 78%, 10 year 63%</p> <p>Gragoudas et al 1985: 95% (15 months fu)</p> <p>Gragoudas 1987: 75% (follow up not given)</p> <p>Gragoudas 1986: 2 year 97%, 5 year 95%</p> <p><b>Disease-free survival</b></p> <p>Li 2003: 5 year 87%, 10 year 79%</p> <p>Li 2000: 5 year 85%, 10 year: 76%, 15 year: 73%</p> <p>Egan 1998: 10 year 75% (95%CI 73-78%)</p> <p>Gragoudas 1992: ≤ 5 year 98%</p> <p>Glynn 1989: 2 year ~ 97% (deduced from graph)</p> <p>Gragoudas 1988: 2 year 92%, 5 year 80%</p> <p>Gragoudas 1987: 2 year 90%, 5 year 80%</p> <p>Gragoudas 1986: 2 year 98%, 5 year 96%</p> <p><b>Local failure</b></p> <p>Gragoudas et al 2002</p> <p>Tumor regrowth: 5 yrs. (3%) 10 yrs. 4% 15 yrs. 5%</p> <p>Gragoudas 1992: 5 year 3%</p> <p>Gragoudas 1986: 2 year 97%, 5 year 94%</p> <p><b>Complications</b></p> <p>Gragoudas 1985: Rubeosis or neovascular glaucoma: 3.3% Radiation retinopathy: 12%</p> <p>Gragoudas 1987: Rubeosis or neovascular glaucoma: 15%</p> <p>Enucleation: Gragoudas 1987: 7.5%</p>	<p>Several overlapping publications from patients with uveal melanoma treated from 1975 to 2000 at the Harvard cyclotron laboratory.</p> <p>Li et al 2003: 1204 of 1539 patients were included in analysis. Patients with metastasis, extrascleral lesion, bilateral involvement, other treatment, non standard dose or ciliary origin of treatment were excluded</p> <p>Complications were incompletely assessed in the more recent publications.</p> <p>Validity: 3+</p>

<sup>8</sup> Collaborative ocular melanoma study size categories (The Collaborative ocular melanoma study group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative ocular melanoma study. COMS report 1. Ophthalmol 1990; 108:1268-73)

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Graugodas et al 1999, 1985 (15;21)</p> <p>Guyer et al 1992 (22)</p> <p>Egan 1998, 1989 (12;13)</p> <p>Seddon 1986 (27)</p>	<p><b>Study design:</b> case series at the Harvard cyclotron Laboratory</p> <p><b>Population:</b> patients with intraocular melanoma: tumor location: 25% ciliary body, 75% choroids Tumor size<sup>9</sup>: 20% small, 50% median and 30% large tumors</p> <p>Graugodas et al 1999: 577 patients at high risk of radiation vasculopathy treated between 1986-96, median follow up 4 years</p> <p>Egan et al. 1998: 1541 patients treated between 1975-1993, median follow up among survivors 8 years (6 months- 18 years)</p> <p>Gyer et al 1992: 218 patients treated between 1975-88, Mean follow up 40 months (range 5 months to 15 years)</p> <p>Egan 1989: 994 patients treated between 1975-86, median follow up 2.7 years ( 1month-12 years)</p> <p>Seddon 1986: 439 patients treated between 1975-84 with visual acuity <math>\geq</math> 20/200 before treatment, follow up 1 month – 8 years (median 573 days)</p> <p>Graugodas et al 1985 : 241 patients</p> <p><b>Intervention: proton therapy 70 CGE</b></p>	<p><b>Enucleation:</b> Egan 1998: 8.9% (median 8 years fu) Egan 1989: 2 year 5%, 5 year 10% Graugodas 1985 (fu 15 months): 4.1%</p> <p><b>Visual acuity</b> Graugodas et al 1999: 67% of those with vision &gt; 20/100 had visual loss &lt; 20/100 within 5 years after treatment Guyer 1992: 90% had visual acuity <math>\geq</math> 20/200 after 1 year and 68% after 3 years (analysis limited to patients with pretreatment visual acuity <math>\geq</math> 20/200) Seddon 1986: 35% had visual loss <math>\geq</math> 20/200 after 4 years follow up</p> <p>Graugodas 1985 (fu 15 months): Improvement: 13% Unchanged: 53% Worse: 34%</p> <p>Papillopathy 35%</p> <p><b>Radiation maculopathy:</b> Graugodas et al 1999: 64% within 5 years Guyer 1992: 87% after 3 years, only 5% showed resolution</p>	<p>Guyer evaluated only patients who returned to MEEI for follow up, thus 22 patients were lost to follow up.</p>

<sup>9</sup> Collaborative ocular melanoma study size categories (The Collaborative ocular melanoma study group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative ocular melanoma study. COMS report 1. Ophthalmol 1990; 108:1268-73)

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Loma Linda University Medical center</b></p> <p>Fuss 2001 (28)</p>	<p><b>Study design:</b> Case series</p> <p><b>Population:</b> Fuss 2001: The first 78 patients with medium or large choroidal melanoma, treated between Oktober 1990-November 1998, median follow up 34 months</p> <p><b>Intervention:</b> 70.2 CGE</p> <p><b>Outcome:</b> mortality, Overall and disease specific survival, tumor control, secondary metastasis, visual acuity,</p>	<p><b>Survival</b> 5 year: 70.3 ± 7.8%</p> <p><b>Metastases-free survival</b> 5 year: 76.2 ± 6.7%</p> <p><b>Local control</b> 5 year 90.5 ± 3.7%</p> <p><b>Eye retention</b> 5 year: 75.3 ± 6.5%</p> <p><b>Visual acuity (SOMA-Table eye)</b> Pre /post radiation Grade I+ II: 77% / 41% Grade III: 18% / 18% Grade IV: 1.3% / 37% Unclear: 3.8% / 3.8%</p>	

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Lousanne</b></p> <p>Egger 2001 (37)</p> <p>Bercher 1992 (29)</p> <p>Zografos 1988, 1997 (30;69)</p>	<p><b>Study design:</b> Case series</p> <p><b>Population:</b> Egger 2001: 2432 patients with uveal melanoma referred from European countries, tumor height &lt; 15 mm, no retinal detachment, treated between 1984-98, Follow up 0-175 months, median 40 months</p> <p>Bercher 1992: 934 patients treated since 1984 Zografos 1988: 310 patients, 214 with follow up &gt; 1 year.</p> <p>Zografos 1997: 53 patients (54 eyes) with choroidal hemangiomas treated between 1988-97 16.4-18.2 Gy n=47, 22.7 Gy n=3, 27.3 Gy n=4</p> <p><b>Intervention:</b> 40-64 Gy proton therapy, 90% were given 54.5 Gy</p> <p><b>Outcome:</b> mortality, local recurrence<sup>10</sup>, visual acuity, radiation induced complications</p>	<p><b>Survival</b> Egger 2001: 5 year survival rates calculated for 3 time periods 84-87: 82 ± 2% (97 died /323 treated) 88-93: 83 ± 1% (191 died / 1122 treated) 94-98: 83 ± 1% (22 died / 990 treated)</p> <p>Bercher 1992: 4 year survival Extrascleral extension: 60% No extrascleral extension: 85%</p> <p><b>Local control</b> Egger 2001: 5 year: 96%, 10 year: 95%</p> <p><b>Complications:</b> Patients treated with highest dose developed radiation-induced complications</p> <p><b>Visual acuity:</b> Vision improved in 22 of 31 patients treated with 16-16 Gy and followed for &gt; 1 year. 20/20: 9 eyes 20/40-20/25: 13 eyes 20/100 to 20/50: 6 eyes ≤20/200: 3 eyes</p>	<p>Local recurrence primary occurred in patients treated with reduced safety margins (26.5%) versus 2.7% for patients treated with increased safety margins.</p> <p>Comments to Egger 2001: Patients treated after 1993 had better survival compared with those treated earlier, but these patients have been followed for a shorter period of time. The study does not clearly state how many patients that was actually followed for 5-years</p> <p>204 patients lost to follow up</p>

<sup>10</sup> ≥1.0 mm increase in tumor basal diameter

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>d'Orsay France</b></p> <p>Desjardins et al. 2003, 1997 (33;34)</p> <p>Lumbroso et al 2002 (35)</p> <p>Courdi et al 1999 (32)</p> <p>Schlienger 1996 (36)</p>	<p><b>Study design:</b> Retrospective analysis of medical records</p> <p><b>Population:</b> Patients with uveal melanoma stage T1-T4</p> <p>Desjardins 2003: 1272 patients, 926 treated with protons 60 CGE and 346 with iodine 125 plaques 90Gy at apex, treated between 1989 – September 1998, median follow up 60 months</p> <p>Lumbroso 2002: 1062 patients treated with protons between 1991 -98, median follow up 38 months</p> <p>Courdi 1999: 538 patients treated with protons 57 CGE between 1991-94, 2/3 with tumor close to disc or fovea</p> <p>Desjardins 1997: 464 patients treated between 1991-95, with a follow up of 1-3 year</p> <p>Schlienger 1996: 146 patients treated between 1991 – may 1995 with minimum 1 year follow up.</p> <p><b>Intervention:</b> proton 60 CGE</p> <p><b>Outcome:</b> survival, local control, visual acuity</p>	<p><b>Overall survival</b> Lumbroso: 2 year: 92%, 5 year 78% Cordi: 74%</p> <p><b>Disease free survival:</b> Cordi: 2 year: 96%, 4 year: 88%, 6 year: 77% Desjardins 1997: 3 year 88% Schlienger: 1 year: 96%</p> <p><b>Local control:</b> Desjardins 2003: proton 96%, iodine 96% Cordi 1999: 89% Desjardins 1997: 95% Lumbroso reported 90% local control for surviving patients</p> <p><b>Visual acuity</b> Cordi: 67% had reduction in visual acuity 14% stable vision, 19% improved vision 50% retained a vision scale <math>\geq</math> 20/200 Schlienger: 40% had improved vision, 51% had stable vision and 10% had deteriorating vision</p> <p><b>Eye retention rate:</b> Desjardins 2003: Proton: 92.8% Cordi: 88% Schlienger: 95.8% (1 year fu)</p> <p><b>Neovascular glaucoma:</b> Cordi: 10% Schlienger: 7%</p> <p><b>Other complications</b> Schlienger: Cataract 23%, Maculaopathy: 35%, Papillopathy: 5%, Keratitis 2% Vitreous hemorrhage: 2%</p>	<p>Desjardins: patients treated with iodine plaques had small anterior tumors, other patients were treated with protons</p> <p>Thus although all patients were treated with comparable dose, the study does not allow for comparing clinical effects across treatment regimen.</p> <p>Cordi: The study does not specify how many patients that were followed for various time points of analysis</p>

Author and objectives	Study characteristics	Results	Comments
<p data-bbox="181 296 398 443"><b>Institute for theoretical and experimental physics in Moskow</b></p> <p data-bbox="181 475 365 501">Brovkina 1986</p>	<p data-bbox="416 296 752 322"><b>Study design:</b> Case series</p> <p data-bbox="416 386 943 443"><b>Population:</b> 63 patients with ciliochoroidal melanoma</p> <p data-bbox="416 475 999 533"><b>Intervention:</b> Proton therapy 10 000 – 12 000 rad</p> <p data-bbox="416 564 629 590"><b>Time period:</b> na</p> <p data-bbox="416 654 786 711"><b>Outcome:</b> tumor control Follow up 6 months to 7 years</p>	<p data-bbox="1055 296 1167 322"><b>Survival</b></p> <p data-bbox="1055 328 1361 418">6 of 63 patients died 29 have lived for 3 years 10 have lived for 5 years</p> <p data-bbox="1055 450 1234 507"><b>Enucleation:</b> 16/63 patients</p> <p data-bbox="1055 539 1480 628"><b>Complications:</b> Cataract: 11 of 63 Postirradiation glaucoma: 11 of 63</p>	



## Cordomas and chondrosarcomas

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b> Santoni et al 1998 (38)</p>	<p><b>Study design:</b> Study constructed from a randomised clinical trial</p> <p><b>Population:</b> 96 consecutive patients with chordoma or chondrosarcoma of the skull base. 75 treated for primary tumor and 21 for persistent or recurrent tumor Age 11-80 years.</p> <p><b>Intervention:</b> 66.6 (n=44) vs 72 CGE (n=52) of proton therapy (30.6 – 66.2 CGE) and photon therapy (5.4-36 Gy). No further description of how total dose was combined</p> <p><b>Time period:</b> 1984-93</p> <p><b>Outcome:</b> temporal lobe damage</p> <p>Follow up median 41 months, range 18-126</p>	<p><b>Temporal lobe damage</b> 2 year: 7.6% 5 year: 13.2%</p>	<p>- procedure for allocation or concealment not described</p>

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<b>Massachusetts General Hospital Center</b>  Austin Seymore 1989 and 1990 (39;40)  Debus 1997 (41)  Fagundes 1995 (42)  Munzenrider 1999 (70)  Terahara 1999 (44)	<p><b>Study design:</b> Case series Massachusetts General Hospital Center</p> <p><b>Population:</b> chordoma or low-grade chondrosarcoma of the skull base or cervical spine</p> <p>Austin Seymore 1989 and 1990: 68 patients with chordoma or grade I or II chondrosarcoma with a follow up of 17-152 months <sup>11</sup>. Treated between 1973 - 1987</p> <p>Debus 1997: 367 patients with chordoma (n=195) or low grade chondrosarcoma (n=172). Treated between 1974-1995</p> <p>Fagundes 1995: 63 of 204 patients who developed treatment failure. Treated between 1974-1993</p> <p>Munzenrider 1999: 375 patients with chordoma and 246 with chondrosarcoma of the skull base or cervical spine. Treated between 1975 and 1998, Follow up 1-254 months</p> <p>Terahara 1999: 115 patients with skull base chordoma. Treated between 1978-93</p> <p><b>Intervention:</b> Proton alone or proton as a boost to X-ray to a total dose of 54-79.2 CGE. Proton component 40-100% of total treatment dose.</p> <p><b>Outcome:</b> disease-free survival, morbidity (RTOG)</p>	<p><b>Overall survival</b> Debus 1997: 5 year 94%, 10 year 86%</p> <p>Munzenrider 1999: 5 year survival Chordoma: skull base 80%, cervical spine 80% Chondrosarcoma: skull base 91%, cervical spine 48%</p> <p><b>Disease-free survival</b> Austin-Seymore 1990: 5 year 76%</p> <p>Munzenrider 1999: 5 year Chordoma: skull base 73%, cervical spine 69% Chondrosarcoma: skull base 98%, cervical spine 54%</p> <p><b>Local failure:</b> Fagundes 1995: 29% Terahara 1999: 5 year 59%, 10 year 44%</p> <p><b>Complications:</b> Vision: Austin-Seymore 1990: 44%</p> <p>Brainstem symptoms: Debus 1997: 5.5% and cause of death in 0.9% of patients Munzenrider 1999: 8%</p> <p>Toxicity free survival: 5 year 89%, 10 year 83%</p>	<p>Fagundes: analysed patients with treatment failure</p> <p>Munzenrider: not all patients included in analysis of complications</p> <p>Debus: Volume of brainstem receiving &gt; 60 Gy was a significant factor for brain stem toxicity RR 11.4</p>

<sup>11</sup> 13 patients with meningioma and 9 with high grade glioma also presented in publication

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<b>Loma Linda University Medical Center</b>  Hug 1999 (45)	<b>Study design:</b> Case series from Loma Linda University Medical Center  <b>Population:</b> chordoma or low-grade chondrosarcoma of the skull base or cervical spine  Hug 1999: 60 patients with chordoma or grade I or II chondrosarcoma. Treated between 1992-98  <b>Intervention:</b> Proton alone 91% or proton and X-ray (36-50Gy) to a total dose of 64.8 – 79.2 CGE  <b>Outcome:</b> survival, complications (LENT/SOMA scale) Follow up: 7-75 months, median 33	<b>Overall survival</b> Chordoma: 3 Y: 87% 5Y: 79% Chondrosarcoma: 3Y: 100% 5Y: 100%  <b>Local control</b> Chordoma: 3 Y: 67% 5Y : 59% Chondrosarcoma: 3Y: 94% 5Y : 75%  <b>Complications:</b> Grade 3 or 4 toxicities: 7% Severe hearing impairment: 3.4% Partial pituitary insufficiency (Grade 1 or 2) : 6.9%	Complications were recorded for all patients and reported regardless of cause or association with proton therapy
<b>Centre de protontherapie Orsay</b>  Noel 2002a and 2002b (46;71)	<b>Study design:</b> Case series  <b>Population:</b> chordoma or low-grade chondrosarcoma of the skull base or cervical spine  Noel 2002: 67 consecutive patients treated between 1995-2000. 49 for chordoma and 18 for chondrosarcoma.  <b>Intervention:</b> Proton and photon therapy 60-70 CGE (median 67 CGE)  <b>Outcome:</b> survival, complications (RTOG og LENT LOMA score) Follow up: 14-85 months, mean 32 months	<b>Overall survival</b> Noel 2002 a and b: 3 year Chordoma: 88% Chondrosarcoma: 94%  <b>Local control:</b> Noel 2002: 3 year Chordoma: 71% Chondrosarcoma: 85%  <b>Complications:</b> Grade 3 or 4 toxicities: 7.7% 49% developed ≥ 1 complication Most common symptoms: fatigue  Hearing loss (grade 2): 18%	

## Prostate cancer

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Zietman et al 2005</p>	<p><b>Study design:</b> Randomised clinical trial including</p> <p><b>Population:</b> 393 patients with stage T1B-T1IB prostate cancer, serum PSA &gt; 15 ng/ml, no evidence of metastatic disease</p> <p><b>Intervention:</b> Low dose 70. 2 GyE: Proton 19.8 GyE + photon 50.4 Gy (n= 197) High dose 79.2 GyE: Proton 28.8 GyE + photon 50.4 Gy (n=196)</p> <p><b>Time period:</b> 1995-98</p> <p><b>Outcome:</b> Biochemical failure, local failure, survival, complications</p>	<p><b>5 year survival</b> Low dose: 96% High dose: 97%</p> <p><b>5 year local failure</b> Low dose: 61% (95% CI: 54 – 68 %) High dose: 80% (95% CI: 75 – 86 %)</p> <p><b>Morbidity low dose vs high dose</b> Acute: GI grade II: 41 vs 57%, p=0.004 GI grade III: 1 vs 0% GU grade II: 42 vs 49%, p=ns GU grade III: 1 vs 1%</p> <p>Late: GI grade II: 8 vs 17%, p=0,005 GI grade III: 1 vs 1 % GU grade II: 18 vs 20%, p= ns GU grade III: 2 vs 1%</p>	<p>Validity: 1+</p>

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Shiple et al 1995 (52)</p> <p>Benk et al 1993 (51)</p>	<p><b>Study design:</b> Randomised clinical trial including substudies CT and results from one of the 2 treatment arms</p> <p><b>Population:</b> Shiple: 202 patients, T3 or T4, N0,N+ or Nx prostate cancer</p> <p>Benk: 191 patients with localised T3 and T4, Nx, 0-2, M0 prostate cancer</p> <p><b>Intervention:</b> Photon: 50.4 Gy (n= 103) Photon (50.4 Gy + 25.2 Gy ) (n=99)</p> <p><b>Time period:</b> 1982-92</p> <p><b>Outcome:</b> Rectal morbidity after 5 years (RTOGC morbidity grading system) Median follow up 3.7 years</p>	<p><b>Survival (Shiple)</b> No difference between conventional and high dose in overall or disease-free survival</p> <p><b>Free from rectal bleeding (Benk)</b> Proton+ photon: 66% Photon: 84%</p> <p><b>Free from gross hematuria (Benk)</b> Proton+ photon: 14% Photon: 8%</p> <p><b>Free from urethral stricture (Benk)</b> Proton+ photon: 13% Photon: 4%</p> <p><b>Side effects (Benk)</b> Grade 3 or 4 toxicity: 4/58 patients 7% Seizures: 1 /58 patients Hearing impairment: 2/58 patients Pituary insufficiency: 4/58 patients requiring hormone replacement therapy</p>	<p>Probably two publications on the same population, but without proper references.</p> <p>Study presents results from an RCT, but mainly focus on the proton arm of this trial. This may be due to the finding that patients treated with a proton boost had higher rates of rectal complications, and the study tried to explain this finding</p> <p>Survival results presented for the whole group and not according to treatment groups</p>

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Duttenhaver et al 1983 (53)</p> <p>Protons as megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma</p>	<p><b>Study design:</b> Comparative study constructed from two case series Massachusetts General Hospital Center</p> <p><b>Population:</b> 180 patients with localised prostate cancer T1 – T4, Nx, No, N+</p> <p><b>Intervention:</b> X-ray 60-68 Gy: n= 116 X-ray + Proton 70-76.5 Gy: n=64</p> <p><b>Time period:</b> 1973-79</p> <p><b>Outcome:</b> Survival, disease-free survival, urinary and rectal symptoms</p>	<p><b>Survival</b> No difference in overall or diseasefree survival between treatment groups</p> <p><b>Free from rectal symptoms</b> Proton+ X-ray: 80% X-ray: 84%</p> <p><b>Free from urinary sympoms:</b> Proton+ X-ray: 77% X-ray: 76%</p>	

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Massachusetts General Hospital Center</b></p> <p>Gardner al 2002 (54) Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer</p>	<p><b>Study design:</b> Case series Massachusetts General Hospital Center</p> <p><b>Population:</b> 39 patients of a cohort of 167 patients with localised prostate cancer</p> <p><b>Intervention:</b> X-ray 50.4 Gy + Proton 27 Gy to a total dose of 77.4 Gy</p> <p><b>Time period:</b> 1976-92</p> <p><b>Outcome:</b> gastrointestinal morbidity</p>	<p><b>Survival</b> No difference in overall or diseasefree survival between treatment groups</p> <p><b>Free from rectal symptoms</b> Proton+ X-ray: 80% X-ray: 84%</p> <p><b>Free from urinary symptoms:</b> Proton+ X-ray: 77% X-ray: 76%</p>	<p>Overlapping population with Benk and Duttenhaver</p> <p>Only 30 of 167 patients included in analysis (remaining were dead)</p>

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Loma Linda University Medical Center</b></p> <p>Rossi et al 1999 (55)</p> <p>Schulte et al 2000 (56)</p> <p>Slater et al. (57;58;72)</p> <p>Yonemoto 1997 (60)</p>	<p><b>Study design:</b> Case series from Loma Linda University Medical Center</p> <p><b>Population:</b>  Rossi 1999: 643 patients with localised prostate cancer T1 – T4, N0- N1, M0, PSA &lt; 50. treated between 1991-95  Stratified into:  early stage: T1b-T2b, PSA &lt;15, n=313  locally advanced: T1b-T2b, PSA &gt;15 or T2c-T4, PSA &lt; 50, n=252  Schulte 2000: 909 patients with localised prostate cancer. Treated between 1991-96  Slater 1998: 643 patients with stage 1-3 prostate carcinoma. Treated 1991-95  Slater 1999: 319 patients with stage T1-T2b prostate cancer. Treated between 1990-95  Slater 2004: 1961 patients with localised (stage Ia- III) prostate cancer, 1255 patients included in analysis with no prior surgery or hormonal therapy. Treated between 1991 - 1997.  Yonemoto 1997: 106 patients with locally advanced prostate cancer T2b-T4. Treated between 1991-93</p> <p><b>Intervention:</b>  Proton alone or proton as a boost to X-ray to a total dose of 74-75 CGE  No adjuvant androgen therapy</p> <p><b>Outcome:</b> disease free survival, treatment related morbidity (RTOG late morbidity criteria)  Follow up: 4-87 months</p>	<p><b>Disease free survival</b>  Rossi 1999: 5 year bNED  Early stage: 89%  Locally advanced: 68%</p> <p>Schulte 1999: 5 year bNED 82% (95% CI 79-85%)</p> <p>Slater 1998:  5 year clinical disease-free survival 89%  2 year bNED 79%</p> <p>Slater 1999:  5 year clinical disease-free survival 95%  5 year bNED 89%</p> <p>Slater 2004:  5 year bNED 75%  8 year bNED 73%</p> <p>Yonemoto 1997  2 year clinical disease-free survival: 88%</p> <p><b>Morbidity</b>  Grade III or IV: &lt; 1% of patients at 3, 5 and 10 years</p> <p>21% of patients had experienced rectal bleeding at 3 years, but this was generally self limited and resolved over time</p> <p>Grade 2 gastrointestinal symptoms: 3.5%  Grade 2 genitourinary symptoms: 5.4% at 3 years</p> <p>Time to symptom onset 2-58 months (median 26 months)</p>	<p>Several publications probably with overlapping populations</p> <p>Patients with early stage disease were treated with protons alone, while at risk of lymph node metastasis were given proton + X-ray</p> <p>LLUMC and Massachusetts GH are currently enrolling early stage patients in a trial NCI sponsored trial (PROG 95-09) comparing 70.2 to 79.2 CGE planning to enrol 350 patients</p>



## Lung Cancer

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Loma Linda University medical center</b></p> <p>Bush et al 2004</p>	<p><b>Study design:</b> Case series</p> <p><b>Population:</b> 68 patients with stage I non small cell lung cancer, considered inoperable or refused operation, T1 n= 29, T2 n=39</p> <p><b>Intervention:</b> Proton therapy: 51 CGE (initial patients, n=22), 60 CGE (n=46 patients), 10 fractions over 2 weeks</p> <p><b>Time period:</b> not given</p> <p><b>Outcome:</b> survival, local disease control, metastatic relapse Follow up 12 months</p>	<p><b>Overall survival</b> 3 year: 44%</p> <p>Disease specific survival: 3 year: 72%</p> <p>Metastatic relapse: 3 year: 31%</p>	<p>All patients were followed until 12 months, no information on number of patients followed for 3 years.</p> <p>Analysis of 3 year overall survival reveals higher survival rates for patients in the high dose group (55 vs 27%). Because patients were recruited consecutively into high and low dose groups – patients in the low dose group has been followed for a longer period of time. This results may therefore reflect shorter follow up in the high dose group.</p>
<p><b>Proton Medical Reserach Center , University of Tsukuba</b></p> <p>Shioyama et al 2003 (62)</p>	<p><b>Study design:</b> Case series</p> <p><b>Population:</b> 54 patients with non small cell lung cancer. Of which the majority was considered not suitable for surgical resection 28 stage I, 9 stage II, 8 stage III and 1 stage IV</p> <p><b>Intervention:</b> Proton 49-93 Gy: n= 33 X-ray + Proton 53-89 Gy: n=18</p> <p><b>Time period:</b> 1983-2000</p> <p><b>Outcome:</b> survival, toxicity Median follow up 30 months range 18-153</p>	<p><b>Overall survival</b> 2 year 62% 5 year 29%</p> <p>Cause specific survival: 2 year 72% 5 year 47%</p> <p><b>Lung toxicity:</b> ≤ grade I: 87% Grade II: 5.5% Grade III: 1.9% Grade IV: 0</p>	<p>23 patients excluded from analysis but should have been included because of relevant outcomes: 1 due to worsening of disease and 2 developed distant metastasis</p> <p>Incomplete follow up (median 30 months) for valid analysis of 5 year survival data</p>

## Hepatocellular Cancer

Study site	Study characteristics	Results	Comments
<p><b>Proton Medical Reserach Center , University of Tsukuba</b></p> <p>Chiba 2005</p>	<p><b>Study design:</b> Case series</p> <p><b>Population:</b> 162 patients with hepatic tumor 41% stage I, 43% stage II, 15% stage IIIA and 0,6% stage IIIB</p> <p><b>Intervention:</b> Proton radiation median dose 72 Gy range 50-88.</p> <p><b>Time period:</b> 1985-1998</p> <p><b>Outcome:</b> survival, complication Median follow up 32 months range 3-133</p>	<p><b>Overall survival</b> 5 year 24%</p> <p><b>Local control</b> 5 year 87%</p> <p><b>Acute-subacute treatment sequelae</b> Elevation of bilirubin: 2.1% Anemia: 1.1%</p> <p><b>Late sequelae</b> Infection biloma: 1.1% Common bile duct stenosis: 0.5% GI bleeding: 1.1%</p>	<p>Late sequale were graded according to late morbidity scoring scheme for ROTC. No information about number of patients analysed.</p>



# Referanser

## Reference List

- (1) Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efird J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(3):577-581.
- (2) 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(4):1017-1024.
- (3) Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, DeVries A, Liwnicz B, Loredó LN et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(1):10-17.
- (4) McAllister B, Archambeau JO, Nguyen MC, Slater JD, Loredó L, Schulte R et al. Proton therapy for pediatric cranial tumors: preliminary report on treatment and disease-related morbidities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(2):455-460.
- (5) Noel G, Habrand JL, Helfre S, Mammar H, Kalifa C, Ferrand R et al. Proton beam therapy in the management of central nervous system tumors in childhood: the preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40(5):309-315.
- (6) Habrand JL, Mammar H, Ferrand R, Pontvert D, Bondiau PY, Kalifa C et al. Proton beam therapy (PT) in the management of CNS tumors in childhood. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:91-94.
- (7) Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE et al. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(6):773-778.
- (8) Seddon JM, Gragoudas ES, Albert DM, Hsieh CC, Polivogianis L, Friedenbergr GR. Comparison of survival rates for patients with uveal melanoma after treatment with proton beam irradiation or enucleation. *Am J Ophthalmol* 1985; 99(3):282-290.
- (9) Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Glynn RJ, Howard S, Fante RG et al. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1990; 97(6):769-777.
- (10) Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD, Kacperek A et al. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(9):748-754.
- (11) Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999; 106(8):1579-1587.
- (12) Egan KM, Ryan LM, Gragoudas ES. Survival implications of enucleation after definitive radiotherapy for choroidal melanoma: an example of regression on time-dependent covariates. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(3):366-370.
- (13) Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M et al. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96(9):1377-1382.

- (14) Glynn RJ, Seddon JM, Gragoudas ES, Egan KM, Hart LJ. Evaluation of tumor regression and other prognostic factors for early and late metastasis after proton irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989; 96(10):1566-1573.
- (15) Gragoudas ES, Seddon J, Goitein M, Verhey L, Munzenrider J, Urie M et al. Current results of proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1985; 92(2):284-291.
- (16) Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Munzenrider JE. Intraocular recurrence of uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1992; 99(5):760-766.
- (17) Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K, Glynn R, Munzenrider J, Austin-Seymour M et al. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1987; 94(4):349-353.
- (18) 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; 100:43-48.
- (19) Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, Glynn RJ, Goitein M, Munzenrider J et al. Metastasis from uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1988; 95(7):992-999.
- (20) Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, Polivogianis L, Hsieh CC, Goitein M et al. Prognostic factors for metastasis following proton beam irradiation of uveal melanomas. *Ophthalmology* 1986; 93(5):675-680.
- (21) Gragoudas ES, Li W, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999; 106(8):1571-1577.
- (22) Guyer DR, Mukai S, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Gragoudas ES. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1992; 99(8):1278-1285.
- (23) Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Metastatic melanoma death rates by anatomic site after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(8):1066-1070.
- (24) Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(1):68-72.
- (25) Munzenrider JE, Verhey LJ, Gragoudas ES, Seddon JM, Urie M, Gentry R et al. Conservative treatment of uveal melanoma: local recurrence after proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17(3):493-498.
- (26) Munzenrider JE. Proton therapy for uveal melanomas and other eye lesions. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:68-73.
- (27) Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, Hsieh CC, Egan KM, Goitein M et al. Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1986; 93(5):666-674.
- (28) Fuss M, Loredon LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(4):1053-1059.
- (29) Bercher L, Zografos L, Egger E, Chamot L, Uffer S, Gailloud C et al. [Treatment of exterior extension of choroid melanomas by accelerated proton beams]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200(5):440-443.

- (30) Zografos L, Gailloud C, Perret C, Uffer S, Raimondi S, Chamot L et al. [Report on the conservative treatment of melanoma of the uvea at the Lausanne University Ophthalmologic Clinic]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 192(5):572-578.
- (31) Zografos L, Ducrey N, Beati D, Schalenbourg A, Spahn B, Balmer A et al. Metastatic melanoma in the eye and orbit. *Ophthalmology* 2003; 110(11):2245-2256.
- (32) Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, Diallo-Rosier L, Sahel J, Bacin F et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(1):5-11.
- (33) Desjardins L, Levy C, D'hermies F, Frau E, Schlienger P, Habrand JL et al. [Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsey Center for Proton Therapy; the first 464 cases]. *Cancer Radiother* 1997; 1(3):222-226.
- (34) Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, Mazal A, Delacroix S, Rosenwald JC et al. [Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates]. *J Fr Ophtalmol* 2003; 26(3):269-276.
- (35) Lumbroso L, Levy C, Plancher C, Frau E, D'hermies F, Schlienger P et al. [Results of proton beam irradiation for treatment of choroidal melanoma]. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25(3):290-297.
- (36) Schlienger P, Habrand JL, Schwartz L, Desjardins L, D'hermies F, Frau E et al. Initial results with one-year minimum follow-up of the first 146 patients with a uveal melanoma treated with protons at CPO (Orsay). *Bull Cancer Radiother* 1996; 83 Suppl:212s-214s.
- (37) Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51(1):138-147.
- (38) Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug E, Hanssens P, Goitein M et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(1):59-68.
- (39) Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, Verhey L, Urie M, Gentry R et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989; 70(1):13-17.
- (40) Austin-Seymour M, Munzenrider J, Linggood R, Goitein M, Verhey L, Urie M et al. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990; 13(4):327-330.
- (41) Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, O'Farrel D, Finkelstein D, Efird J et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(5):967-975.
- (42) Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efird J, Munzenrider JE. Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(3):579-584.
- (43) Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:57-63.
- (44) Terahara A, Niemierko A, Goitein M, Finkelstein D, Hug E, Liebsch N et al. Analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(2):351-358.

- (45) Hug EB, Loredon LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999; 91(3):432-439.
- (46) Noel G, Jauffret E, Crevoisier RD, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C et al. [Radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull and cervical spine]. *Bull Cancer* 2002; 89(7-8):713-723.
- (47) Noel G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammar H et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(4):241-248.
- (48) Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:57-63.
- (49) Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:57-63.
- (50) Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(10):1233-1239.
- (51) Benk VA, Adams JA, Shipley WU, Urie MM, McManus PL, Efird JT et al. Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26(3):551-557.
- (52) Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL 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(1):3-12.
- (53) Dutton JR, Shipley WU, Perrone T, Verhey LJ, Goitein M, Munzenrider JE et al. Protons or megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma. An early phase I/II comparison. *Cancer* 1983; 51(9):1599-1604.
- (54) Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P. 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(1):123-126.
- (55) Rossi CJ. Conformal proton beam therapy of prostate cancer--update on the Loma Linda University medical center experience. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:82-84.
- (56) Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176(1):3-8.
- (57) Slater JD, Yonemoto LT, Rossi CJ, Jr., Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE et al. Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42(2):299-304.
- (58) Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE et al. Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 1999; 53(5):978-984.
- (59) Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(2):348-352.

- (60) Yonemoto LT, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Antoine JE, Loreda L, Archambeau JO et al. Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(1):21-29.
- (61) Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(2):348-352.
- (62) Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K et al. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(1):7-13.
- (63) Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126(4):1198-1203.
- (64) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11(10):3799-3805.
- (65) Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15(1):S37-S50.
- (66) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jonsson B, Glimelius B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005; 103(4):793-801.
- (67) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Isacson U, Jonsson B, Glimelius B. Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer. *Radiother Oncol* 2005; 75(2):179-185.
- (68) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jonsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol* 2005; 44(8):850-861.
- (69) Zografos L, Egger E, Bercher L, Chamot L, Munkel G. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(2):261-268.
- (70) Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2:57-63.
- (71) Noel G, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Dederke S et al. Highly conformal therapy using proton component in the management of meningiomas. Preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(9):480-485.
- (72) Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(2):348-352.