

# PARTIKELTHERAPI

proBEAM



**Danmarks første facilitet til behandling af kræftpatienter med partikelterapi åbner snart ved Aarhus Universitetshospital. Strålebehandling med partikler kan være et attraktivt alternativ til traditionel strålebehandling med røntgenstråler, men det er også en teknologisk udfordrende disciplin.**

En stråleterapeut er i gang med at teste de kliniske arbejdsgange på en dukke lavet af materialer, der simulerer menneskeligt væv (så den også fungerer realistisk på scanningsbilleder). Her gøres der klar til et strålefelt, der kommer ind mod kraniet skråt bagfra. Foto: K. Seiersen.

#### Om forfatterne

Pernille Bræmer-Jensen er studerende pernille.braemer@phys.au.dk

Christian Flohr Nielsen er ph.d.-studerende christianfn@phys.au.dk

Begge ved Institut for Fysik og Astronomi, Aarhus Universitet

Mona Lynggaard Skogly er lærer ved Tradium Randers

Helle Ransborg Svenningsen er lærer ved Skive College

Christian Skou Søndergaard er hospitalsfysiker ved Dansk Center for Partikelterapi, Chr.Sondergaard@aarhus.rm.dk

**D**e fleste danskere får på et eller andet tidspunkt i deres liv en kræftsygdom tæt ind på livet. Statistikken fortæller os, at hver tredje dansker vil opleve at få stillet diagnosen kræft. Heldigvis er der en stadig udvikling af gode behandlingsmuligheder, som sikrer, at mange enten helt kureres eller får sygdomsudviklingen bremset.

Hvilken behandling, man vælger til den enkelte patient, afhænger af faktorer som kræfttypen, patientens alder, hvor fremskreden kræftsygdommen er samt det

forventede omfang af bivirkninger. De mest almindelige former for behandling er operation, strålebehandling og kemoterapi, ofte i kombination.

Strålebehandlingen gives almindeligvis som røntgenbestråling, som også påvirker det omkringliggende raske væv. En mere skånsom teknik er at benytte bestråling med protoner – en teknik, der hidtil ikke har været tilgængelig i Danmark, hvorfor patienter med behov for denne type behandling tidligere er blevet sendt til USA. Men det ændrer sig fra starten af 2019, hvor et

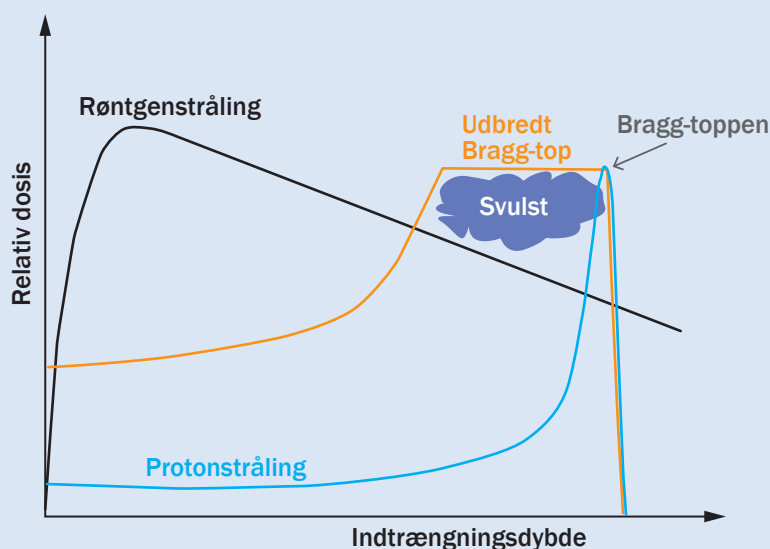
nyt nationalt center for partikelterapi på Aarhus Universitetshospital vil begynde at behandle patienter med protonstråler.

#### Stråling mod kræft

Kræftceller kan opstå tilfældigt eller være forårsaget af ydre faktorer (som rygning) og er karakteriseret ved ukontrolleret vækst, således at der udvikles svulster, som invaderer det omkringliggende væv og organer. Kroppens celler er udstyret med et reparationsystem, som almindeligvis forhindrer fejlramte celler i at udvikle sig, men det formår kræftcellerne altså at undvige.

## Fordelen ved partikelstråling

Figuren viser et eksempel på, hvordan henholdsvis røntgenstråling og protonstråling afsætter dosis ved strålebehandling af kræft. Det fremgår, at røntgenstråling afsætter sin energi hele vejen gennem kroppen med den største dosis nær overfladen, mens protonerne derimod afsætter deres energi i en markant top. Denne top kaldes Bragg-toppen efter fysikeren William Bragg, som påviste effekten ved undersøgelse af ionisering af luft med  $\alpha$ -partikler i 1904. Da indtrængningsdybden af protonerne er bestemt af deres energi, kan man levere dosis til et større område ved at have flere protonstråler med varierende energier. Dette kaldes en udbredt Bragg-top (Spread Out Bragg Peak, SOBP), som er vist som eksempel med den orange kurve.



Traditionel strålebehandling med røntgenstråler sigter på at ødelægge kræftcellerne og stoppe sygdomsudviklingen. Når røntgenstrålerne rammer atomer eller molekyler, kan der blive slået elektroner løs, og dermed dannes ioner (man kalder det derfor for ioniserende stråling). Cellen består mestendels af vand, og strålingen medfører, at  $H_2O$ -molekyler omdannes til hydroxylradikaler, som ødelægger cellens DNA, så den går til. Strålingen skelner ikke mellem raske og syge celler, og det er derfor væsentligt ved strålebehandling at afgrænse strålingen så godt som muligt til selve svulsten. Heldigvis er det raske væv dog lidt bedre end kræftcellerne til at komme sig efter strålingspåvirkning, hvilket giver en behandlingsmæssig gevinst, som vi udnytter ved at udføre behandlingen strakt ud over en længere periode.

Men det raske væv, som rammes, vil kunne påvirkes i et omfang, så det giver bivirkninger for patienten. Det kan være forbigående bivirkninger som hudrødmnen, men det kan også medføre varige skader som kognitiv påvirkning ved bestråling af hjernen. Problematikken omkring bivirkninger er meget afhængig af, hvor i kroppen, der skal bestråles, hvor meget stråledosis, der er

nødvendig at give til svulsten, og det generelle sygdomsbillede. At reducere bivirkningerne ved strålebehandling vil generelt forbedre patientens livskvalitet både under og efter behandlingen, men det kan i nogle tilfælde være en nødvendighed for overhovedet at gøre det tåleligt at gennemføre den ønskede behandling.

Der er derfor en væsentlig motivation i at forbedre teknikkerne til at få så meget stråledosis i tumor som muligt og så lidt unødigt stråling til det raske væv som muligt. Det er netop her partikelterapi kommer ind i billedet, idet man her udnytter en anden strålingsfysik til en bedre dosisafsættelse.

### Protoner i kræftbehandling

Ved partikelterapi bruger man stråler af ladede partikler, typisk protoner eller de tungere kulstofkerner, i stedet for røntgenstråler. I princippet er virkningsmekanismen den samme som ved røntgenstråling – både røntgenstråler og partikelstråler virker celledræbende i kraft af den ionisering, de forårsager, når de trænger ind i vævet. Men rent strålingsfysisk er det helt forskellige mekanismer, der forårsager ioniseringen. Røntgenstrålingen består

af neutrale partikler (fotoner), som vekselvirker med elektronerne i vævets molekyler via enkeltstående hændelser med en given sandsynlighed. Derfor er der også en vis sandsynlighed for, at de trænger hele vejen gennem patienten (hvilket igen er årsagen til, at man kan tage røntgenbilleder). Protoner er derimod elektrisk ladede partikler, der på deres vej gennem vævet nedbremses på grund af kontinuerligt virkende elektriske kræfter. På grund af denne nedbremsning har protonerne en endelig rækkevidde i vævet, og de kan således ikke fortsætte hele vejen gennem patienten.

Fordelen ved at bruge ladede partikler som protoner til kræftbehandling er, at de har en meget karakteristisk måde at afsætte dosis på: De afsætter således den største dosis lige før, de er bremsede helt ned. Til sammenligning afsætter røntgenstråling den største dosis i starten af deres vej gennem patienten – og som nævnt passerer en stor del af røntgenstrålingen hele vejen igennem patienten.

Indtrængningsdybden af protonerne i kroppen er bestemt ved energien af protonstrålen, og man kan således ved at ændre energien præcis

Partikelstrålen styres med store magneter, som afbøjer og fokuserer strålen.

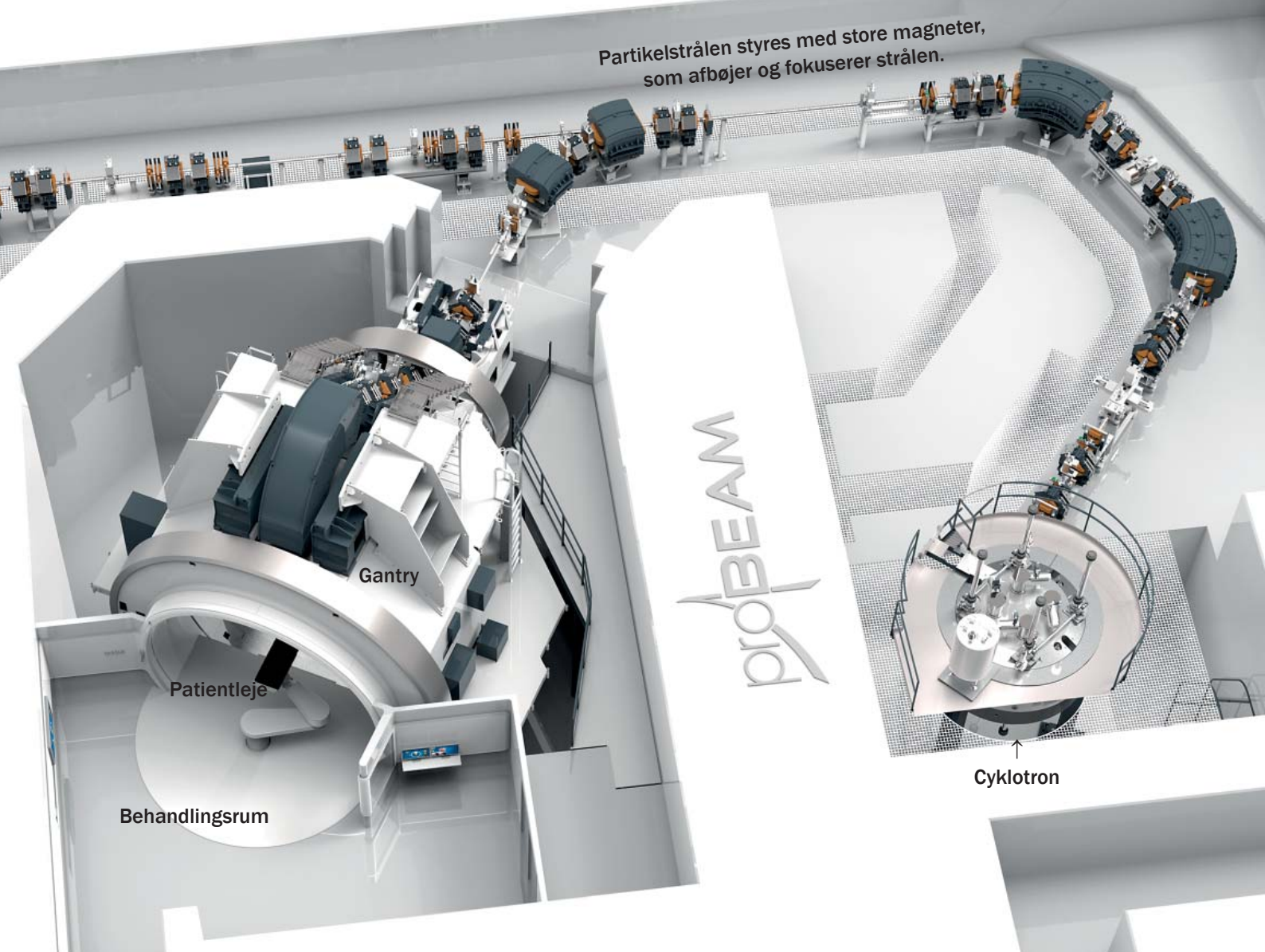


Illustration af acceleratoranlægget til protonbestråling på Dansk Center for Partikelterapi. Til højre ses acceleratoren, cyklotronen, hvorfra protonerne tilpasses i energi og bringes frem til behandlingsrummet. I behandlingsrummet ligger patienten på et robot-

leje midt i en mere end 200 tons tung, tre etager høj, roterende konstruktion – et såkaldt gantry – som muliggør at patienten kan bestråles fra alle sider. Der er op til fire meter tykke betommure omkring cyklotronen. Grafik: Varian Medical Systems.

## Dansk Center for Partikelterapi

Dansk Center for Partikelterapi (DCPT) ved Aarhus Universitets-hospital er bygget op omkring et acceleratoranlæg til protonbehandling leveret af det amerikanske firma Varian.

Acceleratoranlægget er i sig selv en stor konstruktion, der fylder op til tre etager i højden og kræver en del beton til afskærmning. Derudover huser DCPT også en lang række understøttende funktioner som scannere (CT, PET-CT, MR), ambulatorier og kontorer – så etableringen af partikelterapi er en større affære end blot at købe en ny accelerator.

Behandlingen gives i tre rum, hvor strålen leveres via et såkaldt gantry, som gør det muligt at bestråle patienten fra alle vinkler i rotationsplanet. Derudover er der et forskningsrum med et horisontalt strålerør, hvor man kan foretage fundamentale radiobiologiske og strålingsfysiske undersøgelser. Det kan for eksempel være bestråling af cellekulturer eller udvikling af nye detektorer.

Hjertet i anlægget er acceleratoren, en cyklotron, hvor protonerne accelereres op til en energi på 250 MeV. For at variere behandlingsdybden i patienten skal energien af

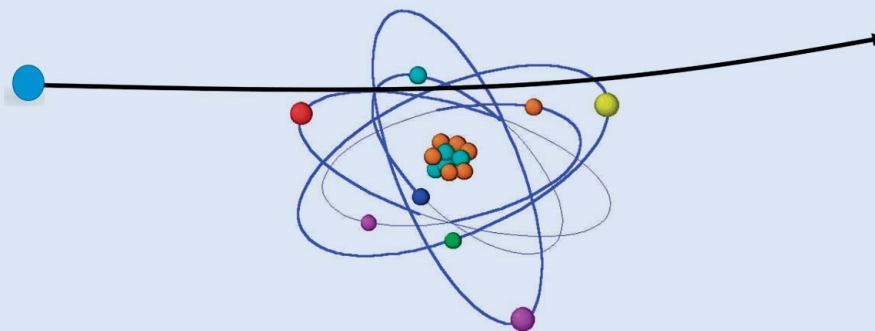
strålen kunne sænkes, hvilket gøres ved efterfølgende at lade strålen passere igennem en såkaldt degrader, der er en konstruktion med kiler af grafit, hvormed strålen kan bremses ved passage gennem en veldefineret mængde materiale.

Når protonstrålen frembringes og tilpasses i energi, produceres der særligt omkring cyklotronen og degraderen en stor mængde energirige neutroner, som omgivelserne skal beskyttes imod. Derfor er betovæggene omkring acceleratoren op til fire meter tykke, hvorfor denne del af bygningen ikke uden grund kaldes for bunkeren.

## Kollisionens fysik

En billardbal, der rammer en anden billardbal med samme masse, vil højst sandsynligt primært blive afbøjet fra sin indkommende retning. Dens energitab vil være ret begrænset, medmindre den rammer den anden bal centralt. Hvis billardballen derimod rammer en samling små kugler med samme totalmasse, vil den sandsynligvis kun ændre retning meget lidt, men vil derimod tabe en betydelig mængde af sin kinetiske energi, på grund af de mange små energioverførsler til kuglerne.

Det er næsten det samme, der sker under nedbremsningen af en hurtig, tung, elektrisk ladet partikel som en proton, der gennemtræ-



ger et materiale. Energitalbet af det tunge projektil sker hovedsageligt – analogt med billard-tilfældet – gennem mange små energioverførsler til elektronerne i det materiale, projektilet gennemtrænger.

Overførslen af energi til elektroner – og derfor energitabet for projek-

tillet – oprinder fra den elektriske vekselvirkning mellem protonen og elektronerne. En hurtig udledning af en partikels vekselvirkning ind gennem et materiale viser, at partiklen hovedsageligt mister energi ved lave hastigheder, hvilket forklarer energiforsætningen i form af en Bragg-top.

Illustration af proton, som bevæger sig igennem elektronskyn omkring et atom med mulighed for at løsrive elektroner gennem elektriske vekselvirkninger.

opbygge en dosisfordeling, som er koncentreret til selve kræfttumoren og som ikke belaster det omkringliggende væv.

Den koncentrerede og præcist leverede dosis er således fordelene ved partikelterapi, men det er samtidig en af de største udfordringer. Når man meget præcist ved hjælp af energien af protonerne kan styre, hvor den største dosis afsættes i kroppen, bliver det desto mere vigtigt, at man kender tumorens placering med stor nøjagtighed og mængden af materiale på vejen ind til den. Ellers kan det betyde, at den store dosis bliver afsat i raskt væv i stedet for i tumoren. Det giver nogle begrænsninger for, hvilke typer kræft der med fordel kan behandles med partikelstråling. Hvis tumoren befinder sig i lungerne, vil den konstant ændre placering, når patienten trækker vejret, mens tømning/fyldning af et hulrum (eksempelvis en tarm) vil betyde, at en passerende stråle vil stoppe i en anden dybde end beregnet. Der bliver derfor forsket i forskellige teknikker, der kan korrigere for disse bevægelser og forandringer, så man eksempelvis kan ændre dosisplanen undervejs i stråleforløbet (såkaldt adaptiv strålebehandling).

### Teknik med endnu uforløst potentiale

Partikelterapi har altså åbenlyst potentiale for at give en mere skånsom strålebehandling, men den øgede præcision giver udfordringer med at sikre, at dosis afsættes i svulsten. Dertil kommer, at det kræver et acceleratoranlæg (og tilhørende bygning) af en anselig størrelse med deraf følgende høje etableringsomkostninger og krav til den nødvendige ekspertise. Det er derfor forståeligt, at partikelterapi har haft et langt tilløb til at blive et etableret behandlingstilbud.

Startskuddet til partikelterapien tilskrives således ofte den amerikanske fysiker Robert Wilson, som i 1946 beskrev det terapeutiske potentiale ved nedbremsning af protoner. De første behandlinger med protoner fandt sted ved Lawrence Berkeley Laboratory i 1954, og i årene efter blev der også forsøgt med tungere kerner. Det var behandlinger, som foregik som sekundære aktiviteter i fysikforskningsmiljøer, hvor acceleratorene alligevel var tilgængelige. Et anlæg i et klinisk hospitalsmiljø blev først taget i drift i 1990, mens det første rent kommercielt producerede anlæg blev taget i drift i 2001 på

Massachusetts General Hospital.

Denne historisk begrænsede adgang til partikelterapi betyder også, at partikelterapi er en teknik, hvis fulde potentiale endnu ikke er udfoldet, afprøvet og undersøgt. Partikelterapi er i høj grad en tværfaglig disciplin, og Dansk Center for Partikelterapi har med sin nationale forankring og indlejring i et stort universitetshospitalsmiljø en enestående mulighed for at bidrage til såvel kliniske studier som fundamentale radiobiologiske eksperimenter. Sidstnævnte vil foregå i det særlige forskningsrum, som ikke har det store roterende gantry, som patienterne ligger i, men et horisontalt strålerør. I dette forskningsrum bliver der faciliteter til studier af protonstrålens radiobiologiske effekter, for eksempel i tumormodeller på mus.

Når centeret i løbet af et par år får etableret den fulde behandlingsskapacitet på op mod 1200 patienter om året, vil mange forskellige kræfttyper med gavn af partikelterapi kunne behandles. Særligt vil børn og unge med kræft, som i dag sendes til behandling i USA, kunne tilbydes et forløb, som er væsentligt mindre belastende for familiernes hverdag. ■

Supplerende læsning  
Nyvang, L., Petersen, L., Seiersen, K., og Staunum, P.F.: *Hospitalfysik – stråleterapi og nuklearmedicin*, Fysikforlaget 2018.

Bræmer-Jensen, P., & Uggerhøj, U. I. (2017). *Protonterapiens fysik – en kort udledning af Bragg-kurven og dens top*. *Kvant*, 28(2), 13–17.

Søndergaard, C. S. (2016). *Strålebehandling med partikler*. *Kvant*, (2), 28–31.

Knudsen, H., Bassler, N., Møller, S.P. og Uggerhøj, U.: *Antipartikler mod kræft*, *Aktuel Naturvidenskab* nr. 6, 2006

Riis, M.V., *Dansk viden bag ny kræftbehandling*. *Aktuel Naturvidenskab* nr. 4, 2005.

Online undervisningsmateriale om medicinsk anvendelse af partikelacceleratorer ved Lars Hjorth Præstegaard, AUH: [www.coursera.org/learn/medical-applications-particle-accelerators](http://www.coursera.org/learn/medical-applications-particle-accelerators)