

Protonbehandling

Hanna R. Mortensen^{1,2}, Morten Høyer² & Cai Grau^{1,2}

Hvert år påvises der ca. 37.000 nye tilfælde af kræft i Danmark, og det svarer til, at godt en ud af tre danskere får en kræftdiagnose på et tidspunkt i livet [1]. Behandlingstilbuddet afhænger af mange faktorer – herunder kræfttype, udbredelse, komorbiditet, patientpræference m.m. – og behandlingen kan inkludere kirurgi, strålebehandling og medicinsk kræftbehandling enten alene eller i kombination. I Danmark modtager omkring 14.000 nye patienter hvert år strålebehandling [2]. Det kan være kurativt intenderet strålebehandling mod kræftkuder og lymfekuder eller palliativ strålebehandling med symptomlindrende eller væksthæmmende intention. Den mest avancerede form for strålebehandling er protonbehandling, som netop er blevet tilgængelig i Danmark.

I denne artikel gives et indblik i behandlingen med protoner og de patienter, der kan blive kandidater til protonbehandling.

KONVENTIONEL STRÅLEBEHANDLING

Ved almindelig strålebehandling benyttes ioniserende stråling, som regel i form af kraftige røntgenstråler (fotoner) eller elektronstråler. Når strålerne rammer kroppens celler, påvirkes cellernes DNA, primært via dannelse af frie radikaler. Det medfører stråleskader, som cellen vil forsøge at reparere. Kan skaderne ikke repareres, medfører de celledød. Strålerne skader både tumorceller og normale celler, men raske celler er bedre til at reparere skaderne [3]. Forskellige typer

STATUSARTIKEL

1) Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
2) Dansk Center for Partikelterapi, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V04190243

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Protonbehandling er en avanceret form for skånsom strålebehandling.
- ▶ Protoner giver færre bivirkninger end fotoner og forbedret livskvalitet hos en del af de patienter, der hidtil har fået almindelig strålebehandling.
- ▶ De fleste patienter vil få protonbehandling som led i kliniske forsøg.

stråler bevæger sig på hver sin måde gennem kroppen afhængigt af ladning og masse og afgiver dermed forskellig energi. Jo mere energi, der afsættes, desto flere celler ødelægges. Den afsatte energi topper for fotoner typisk 5 mm inde i kroppen og aftager derefter langsomt (**Figur 1**). Derfor vil man ved konventionel strålebehandling også give en vis stråledosis til det omkringliggende raske væv, hvor DNA-skader vil komme til udtryk som akutte og kroniske bivirkninger.

Bivirkninger af strålebehandling afhænger af området og volumen af kroppen, der bestråles, samt den måde, man giver behandlingen på. Bivirkninger opdeles i akutte og sene [3]. Akutte bivirkninger udvikles gradvist efter 2-3 ugers strålebehandling og topper ved afslutning af strålebehandlingen og de næste 1-2 uger. De akutte skader er normalt reversible og forsvinder inden for tre måneder efter endt behandling. Det er ofte ydre og indre overflader som f.eks. slimhinder og hud, der rammes af akutte skader. Sene bivirkninger opstår derimod typisk måneder til år efter behandlingen og er irreversible, så disse skader må patienterne leve med resten af livet. Det kan f.eks. dreje sig om skader på indre organer, fibrose, væksthæmning, kognitive forstyrrelser og problemer med hormonel regulering. Den vigtigste sene bivirkning hos børn og unge er imidlertid risikoen for ny kræft som følge af strålebehandlingen, såkaldt sekundærcancer. Denne risiko kan være > 20% [4-6].

Der er klar evidens for, at muligheden for helbredelse stiger med stigende stråledosis [7]. Når strålebehandling alligevel ikke kan kurere alle, skyldes det enten, at der er kræftceller uden for det bestrålede område, eller at dosis ikke kan øges tilstrækkeligt uden at

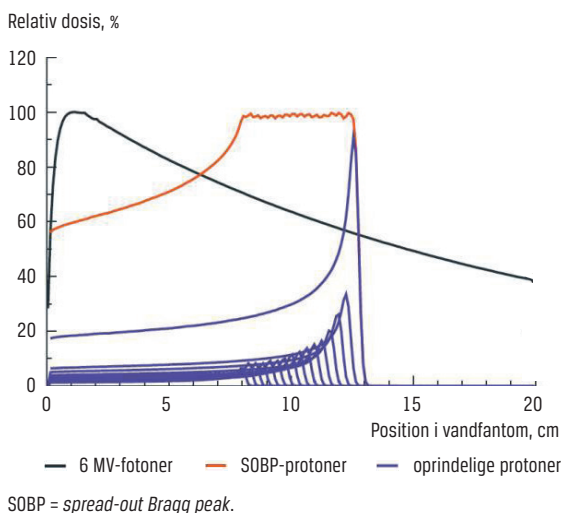
give uacceptable bivirkninger. Der er en konstant balance mellem effekten i tumoren og graden af alvorlige bivirkninger, også kaldet »den terapeutiske ratio« [3], da prisen for bedre tumorkontrol er en øget risiko for bivirkninger og sekundærcancer.

Den konventionelle strålebehandling udvikles kontinuerligt, og Danmark er med helt i front, hvad angår både nye teknikker og adgang til stråleterapi. Danmark er et af de lande i Europa, hvor der er bedst adgang til strålebehandling bedømt på antal stråleapparater pr. mio. indbyggere [8]. Herudover er der gennem de seneste år sket en markant udvikling i strålebehandling med bl.a. bedre billeddiagnostik, flerfeltsteknikker, billedvejledt behandling samt adaptiv behandling, hvor den daglige strålebehandling tilrettes daglige anatomiske ændringer og anatomiske ændringer under selve behandlingen f.eks. som led i vejtrækningen. Behandlingen kan gives CT- eller MR-skanningsvejledt, hvor sidstnævnte giver mulighed for en bedre visualisering af både tumorvæv og raskt væv og dermed en bedre daglig tilpasning af behandlingen. Men selvom moderne teknikker har medført en betydelig kvalitetsforbedring og har gjort det muligt med acceptable bivirkninger at behandle tumorer med komplekse former og i vanskelige anatomiske områder, medfører røntgenstrålernes fysiske egenskaber, at meget raskt væv udsættes for stråledoser.

PROTONBEHANDLING

Protonbehandling adskiller sig fra konventionel strålebehandling med fotoner på en række områder [9, 10]. Ved protonterapi accelereres brintioner op til et meget højt energiniveau i en cyklotron. Protonerne stråles ind i kroppen, hvor de mister energi, primært ved interaktion med de elektroner, de møder på vejen. Ved en bestemt hastighed, afsætter de al deres energi i en såkaldt Bragg-peak (Figur 1). Ved at vælge de rigtige energiniveauer til protonerne kan man sikre høj dosis i tumoren og lav dosis i det raske væv, hvilket potentielt mindsker risikoen for kroniske stråleskader og sekundærcancer (**Figur 2**). For at ramme tumoren i hele dens dybde varieres energien, så man får Bragg-peaks i forskellige dybder, den såkaldte *spread-out Bragg peak* (SOBP). Pga. protonernes definitive dybdeeffekt er behandlingen følsom over for anatomiske ændringer fra dag til dag og under selve behandlingen, og teknologien er endnu ikke så udviklet, som den er inden for fotonterapien. Det udfordrer i visse situationer en nøjagtig og præcis dosisafgivelse i protonterapien. Protonbehandlingens force er, at raskt væv omkring tumoren kan skånes pga. den definitive dybdeeffekt, men der foreligger endnu ikke data på, om det i nogle tilfælde kan være en potentiel fordel med en blødere gradient, som dækker mikroskopisk sygdom uden for det synlige tumorvæv.

FIGUR 1 / Den relative dybdedosisfordeling for protoner og fotoner. (Aarhus Universitet, 2012).



HVEM SKAL TILBYDES PROTONBEHANDLING?

Ifølge danske og internationale ekspertrapporter kan partikelterapi være relevant i 10-15% af alle tilfælde, hvor der i dag anvendes konventionel strålebehandling [11]. Protoner er et etableret behandlingstilbud for nogle patientgrupper på centre i Europa og USA, og danske patienter med behov for protonbehandling har frem til etableringen af Dansk Center for Partikelterapi (DCPT) været sendt til udlandet til behandling [12]. Det har drejet sig om børn med kræft og voksne med visse kræftformer (Tabel 1).

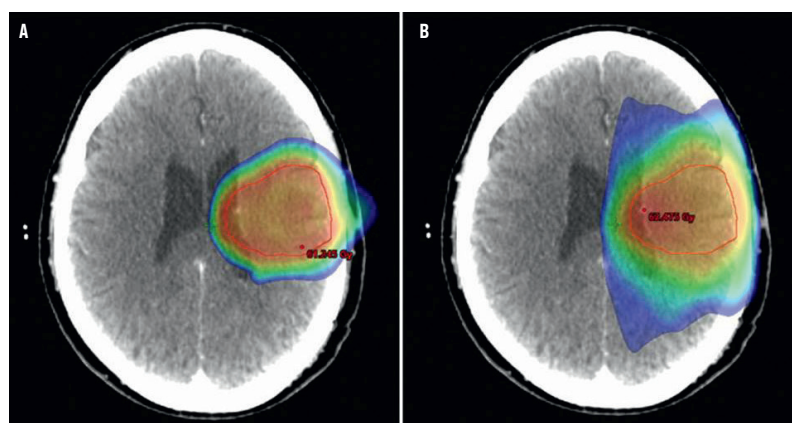
KLINISK EVIDENS

Den første patient fik protonbehandling allerede i 1958 på Berkeley Radiation Laboratory i Californien [13]. Man behandlede 26 kvinder, der havde brystkræft, med protoner mod hypofysen, og forfatterne konkluderede, at der var klinisk effekt hos nogle få patienter. I perioden herefter tilbød man protonbehandling på fysiklaboratorier til et lille antal patienter, parallelt med at man forskede i protonernes fysik. Teknologien var umoden og præcisionen ringe, og først i det seneste årti er der kommet fart i udviklingen af hospitalsbaserede anlæg. Det har øget tilgængeligheden af protoner til patientbehandling. Som følge af den ringe tilgængelighed af protoner til klinisk brug er der kun beskeden evidens på feltet, men antallet af publikationer er i kraftig vækst. Størstedelen af evidensen bygger på retrospektive kohortestudier [14]. Herudover foreligger der en del dosisplanlægningsstudier, hvor man sammenligner stråledosis og -volumen til tumor og normalvæv efter planlægning med henholdsvis protoner og fotoner. Der foreligger retrospektive og dosimetrisk studier af protonbehandling hos patienter med flere forskellige kræftformer, f.eks. hjernekræft hos voksne, kræft i næsesvælg og bihule, hoved-hals-kræft, spiserørskræft, brystkræft, leverkræft, lungekræft og prostatakræft samt ved genbehandling med stråleterapi [7, 14, 15-22].

Generelt må man antage, at en begrænsning af stråledosis til det normale væv medfører en reduceret risiko for skade på dette. I nogle tilfælde er gevinsten ved protonbehandling så indlysende, at man uden yderligere evidens accepterer, at protonbehandling er bedre end fotonbehandling. Men der er mange andre tilfælde, hvor gevinsten er mindre indlysende, og hvor der bør gennemføres kliniske studier.

Ved »den hollandske metode« udvælger man patienter til protonterapi på basis af den enkelte patients risikoreduktion for skade på raskt væv vurderet ved en *normal tissue complication probability* (NTCP)-model [23]. Vha. metoden kan man estimere, hvor stor risikoreduktion man opnår med protoner i forhold til fotoner, ved at sammenligne dosis/volumen-forhold fra behandlingsplaner med de to stråletyper.

FIGUR 2 / Sammenlignende dosisplan for behandling af højmalignt gliom med protoner (A) og fotoner (B). I det postoperative volumen (rød streg) gives der 59,4 Gy og den blå farve indikerer 30 Gy. Behandlingen gives over 33 fraktioner på seks en halv uge. (Aarhus Universitetshospital, 2019).



PROTONBESTRÅLING SOM STANDARD

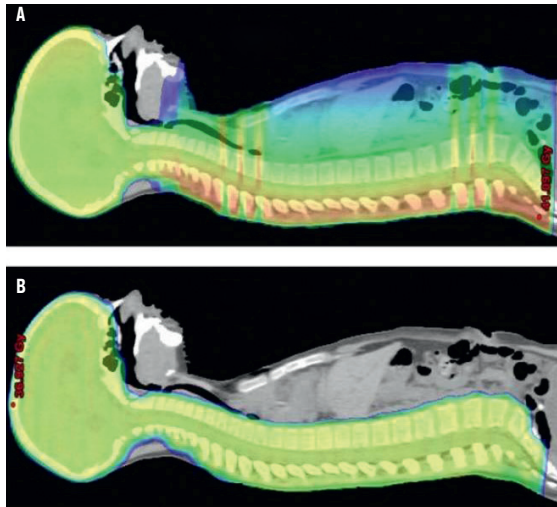
Børn og unge med kræft har en særlig indikation for protonbehandling, da risikoen for sekundærcancer hos dem er højere end hos voksne pga. en lang forventet levetid efter behandlingen og øget strålefølsomhed. Denne gruppe patienter vil samtidig også profitere af den nedsatte dosis til kritiske normalvæv som centrale strukturer i hjernen, det indre øre, gonader m.m. (Figur 3) Der foreligger mange dosimetrisk undersøgelser, hvor man har sammenlignet protondosisplaner med konventionelle fotonosisplaner hos børn [24-26]. Disse studier viser, at protonbehandling giver god dækning af tumorområdet, sparer normalvæv og kritiske organer [26, 27] samt sænker integraldosen [27]. Dette forventes at medføre klinisk målbare fordele for patienterne med bedre lokalkontrol, bedre overlevelse, bedre livskvalitet og mindre toksicitet. I 2015 publicerede *Leroy et al* et systematisk review af 23 kliniske studier, hvor man havde inkluderet 650 børn [28]. Forfatterne konkluderede, at protonbehandling reducerede strålingsdosis til normale væv og organer, men der mangler for nuværende de essentielle kliniske data på

TABEL 1 / Patientkategorier.

| Kategori | Patienter, n ^a | Indikation for protonbehandling |
|---|----------------------------|---|
| Protonbehandling som standard | Ca. 200, heraf ca. 50 børn | Patienter, hvor der allerede i dag foreligger klinisk evidens for effekt af behandlingen |
| Protonbehandling som led i klinisk forsøg | Ca. 1.000 | Patienter, der bør indgå i kliniske protokoller mhp. at opnå klinisk evidens på området |
| Protonbehandling ikke relevant | Ca. 12.500 | Patienter, hvor der p.t. ikke er indikation for protonbehandling Behandles med konventionel strålebehandling ved indikation herfor |

a) Forventet pr. år i Danmark når Dansk Center for Partikelterapi er i fuld drift i 2024.

FIGUR 3 / Protonterapi medfører mindre unødigt bestråling af raske organer, her illustreret ved kraniospinalaksebestråling af et barn med medulloblastom. Farverne viser dosis: rød er høj dosis, blå er lavere dosis, og gul-grøn er den ordinerede dosis på 23,4 Gy. **A.** Fotonte-rapi. **B.** Protonterapi. (Aarhus Universitetshospital, 2011).



langsigtet effektivitet og evt. risici forbundet med brugen af protonbehandling ved de undersøgte pædiatriske kræftformer. Data angående protonbehandling til børn understøtter altså behandlingens potentielle fordele, men der anbefales fortsat prospektiv opfølgning [29]. I en international konsensusrapport anbefaler man protonbehandling til de fleste solide kræfttyper hos børn, hvor strålebehandling findes indiceret [30]. Ud over til behandling af børn er protonbehandling vel-indiceret hos voksne med en række tumortyper i centralnervesystemet og basis cranii [7, 14].

PROTONBESTRÅLING SOM LED I KLINISK FORSØG

Hos nogle patienter er indikationen for protonbehandling mindre klar, og der bør derfor gennemføres kliniske studier mhp. at indsamle evidens. Vurderingen af, om protonbehandling er relevant for den enkelte patient, baseres på sammenligning af planer for protoner og fotoner for den individuelle patient. Her vurderes det, om man ved at give patienten protonbehandling i stedet for konventionel strålebehandling kan opnå en klinisk betydningsfuld reduktion i risikoen for komplikationer eller en ønsket forøgelse af dosis til tumoren. I disse studier vil man indsamle data, der kan forbedre selektionen af patienter til protonbehandling. For mange kræftformer vil der allerede være lavet dosimetriske studier, og data kan derfor indsamles som både klassiske randomiserede kliniske forsøg, hvis der ikke

foreligger en valideret NTCP-model, og prospektive forsøg baseret på den hollandske metode, hvor patienterne selekteres med en NTCP-model. I Danmark vurderes denne gruppe at omfatte ca. 85% af alle patienter, som tilbydes protonterapi.

PROTONBESTRÅLING ER IKKE RELEVANT FOR ALLE

Hos mange kræftpatienter vil protonterapi ikke give en dosisfordeling, som medfører relevant reduktion af risiko for bivirkninger. Med den nuværende teknologi kan disse patienter ikke forvente at drage fordel af protonterapi og bør ikke tilbydes denne behandling. Det er muligt, at det i fremtiden – med ny udvikling af protonbehandling – vil give mening at tilbyde nogle af disse patienter protonbehandling.

ORGANISATION OG ØKONOMI

Etablering af DCPT er baseret på både bidrag fra det offentlige og en privat donation. A.P. Møller og Hustru Chastine Mc-Kinney Møllers Fond til almene Formaal har doneret cyklotronen og behandlingsudstyret, og staten har finansieret bygningen. DCPT er en afdeling under Aarhus Universitetshospital, men centret har en styregruppe bestående af direktører fra de fem regioner og Sundhedsstyrelsen. De fem regioner dækker omkostninger til driften, og efter en indkøringsperiode vil den blive rent aktivitetsfinansieret.

PERSPEKTIVER

DCPT behandlede den første patient i januar 2019. De første patienter modtager behandling for hjernetumorer, men efter kort tid er det muligt også at behandle patienter med hals- og brystkræft. Når centret er fuldt udbygget i 2023, vil der være kapacitet til årligt at behandle ca. 1.100 patienter, som henvises og diskuteres ved daglige nationale konferencer mellem DCPT og de lokale kræftafdelinger. Det svarer til knap 10% af alle, som i dag får strålebehandling. I fremtiden vil der fortsat være behov for både proton- og fotonbaseret strålebehandling, og der er behov for opbygning af klinisk evidens og internationalt samarbejde til gavn for patienterne. Med den tekniske og kliniske udvikling inden for protonbehandling vil vi formentlig i fremtiden opleve nye skånsomme behandlingsmuligheder, der forbedrer livskvaliteten for danske kræftpatienter.

KORRESPONDANCE: Hanna R. Mortensen.

E-mail: hanna.mortensen@auh.rm.dk

ANTAGET: 5. august 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. oktober 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Hanna R. Mortensen, Morten Høyer & Cai Grau:

Proton therapy

Ugeskr Læger 2019;181:Vo4190243

This review summarises the potential usage of proton therapy in Denmark. About one third of Danes are diagnosed with cancer, and half of these need radiotherapy in the course of treatment. Radiation dose cannot be adequately increased without giving rise to unacceptable high risk of toxicity, but proton therapy is encouraging due to a unique

LITTERATUR

1. www.-dep.iarc.fr/nordcan/dk (15. jul 2019).
2. Borras JM, Lievens Y, Grau C et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2015;116:38-44.
3. Joiner M, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4th edition. Hodder Arnold Forlag, 2009:27-40, 149-58.
4. Friedman DL, Whitton J, Neglia JP et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1083-95.
5. Ladra MM, Edgington SK, Yock TI et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase ii proton study. *Radiother Oncol* 2014;113:77-83.
6. Dracham CB, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J* 2018;36:85-94.
7. Olsen DR, Bruland ØS, Norderhaug IN et al. Proton therapy – a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol* 2007;83:123-32.
8. Grau C, Defourny N, Lievens Y et al. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol* 2014;112:155-64.
9. Glimelius B, Isacson U, Montelius A et al. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncologica* 1999;38:137-45.
10. Lühr A, von Neubeck C, Krause M et al. "Radiobiology of proton therapy": results of an international expert workshop. *Radiother Oncol* 2018;128:56-67.
11. <https://www.sum.dk/Aktuelt/Nyheder/Kraeft/2013/Juli/~/media/Filer%20-%20dokumenter/Partikel-kraeft-juli-2013/Strategisk-business-case-partikelterapi-til-beh-kraeftpatienter-i-DK.ashx> (15. jul 2019).
12. Henvisning af patienter til protonbehandling i udlandet. www.dsko.org (15. jul 2019).
13. Tobias CA, Lawrence JH, Huggins CB et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer Res* 1958;18:121-34.
14. Doyen J, Falk AT, Hannoun-Levi JM et al. Proton beams in cancer treatments: clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;43:104-12.
15. Hu M, Jiang L, Yu J et al. Proton beam therapy for cancer in the era of precision medicine. *J Hematol Oncol* 2018;11:136-51.
16. Verma V, Rwigigama JM, Simone CB et al. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiother Oncol* 2017;125:21-30.
17. Blanchard P, Gunn GB, Lin A et al. Proton therapy for head and neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 2018;28:53-63.
18. Adeberg S, Harrabi SB, Rieken S et al. Treatment of meningioma and glioma with protons and carbon ions. *Radiation Oncology* 2017;12:193.
19. Verma V, Shah C, Mehta MP. Clinical outcomes and toxicity of proton radiotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2016;16:145-54.
20. Vyfhuis MAL, Onyeuku N, Simone II CB et al. Advances in proton therapy in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis* 2018;12:1-16.
21. Yoo GS, Yu JI, Park HC. Proton therapy for hepatocellular carcinoma: current knowledges and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2018;24:3090-100.
22. Royce TJ, Efstathiou JA. Proton therapy for prostate cancer: a review of the rationale, evidence, and current state. *Urol Oncol* 4. dec 2018 (e-pub ahead of print).
23. Langendijk JA, Lambin P, de Ruyscher D et al. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach. *Radiother Oncol* 2013;107:267-73.
24. Yock T, Schneider R, Friedmann A et al. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1161-8.
25. Howell RM, Giebeler A, Koontz-Raisig W et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol* 2012;7:116.
26. Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiother Oncol* 2014;113:77-83.
27. Alonso-Basanta M, Lustig RA, Kennedy DW. Proton beam therapy in skull base pathology. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:1173-83.
28. Leroy R, Benahmed N, de Ruyscher D et al. Proton therapy in children: a systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016;95:267-78.
29. Huynh M, Marcu LG, Bezak E et al. Current status of proton therapy outcome for paediatric cancers of the central nervous system – analysis of the published literature. *Cancer Treat Rev* 2018;70:272-88.
30. Indelicato DJ, Merchant T, Kortmann RD et al. Consensus report from the Stockholm Pediatric Proton Therapy Conference. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2016;96:387-92.