

Strålebehandling med partikler

Af Christian Skou Søndergaard, Medicinsk Fysik, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Dansk Center for Partikelterapi (DCPT) er under etablering ved universitetshospitalet i Aarhus med det formål at kunne tilbyde danske patienter kræftbehandling med protonbestråling. I denne artikel introduceres lidt af den fysik, som gør strålebehandling med partikler attraktivt – men som også gør det til en teknologisk udfordrende disciplin.

Stråling mod kræft

Mindre end et år efter opdagelsen af røntgenstråling (1895) og dens gennemtrængende evner, forsøgte den amerikanske læge E. Grubbe i Chicago at anvende strålingen til kræftbehandling. En tilsvarende hurtig anvendelse af ny fysik til behandling af kræft gjorde sig gældende få år efter opdagelse af den naturlige radioaktivitet (1896); særligt ansporet af at den franske fysiker H. Becquerel i 1901 konstaterede hudrødmen efter at have gået rundt med radium i lommen!

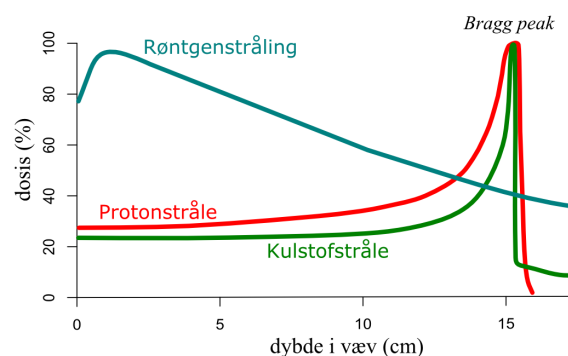
Når man tænker på, at man på det tidspunkt endnu ikke havde en god opfattelse af atomets opbygning, endsig hvordan strålingen blev dannet og vekselvirkede med stoffet, så er det bemærkelsesværdigt, hvordan man på et så beskedent vidensgrundlag kastede sig ud i behandling af patienter. Men det illustrerer godt de begrænsede behandlingsmuligheder mod kræft der var til rådighed. På den tid var eneste reelle mulighed et kirurgisk indgreb.

Kræft er – i en forsimplet beskrivelse – karakteriseret ved ukontrolleret celledeling, der fører til vækst af en kræftknode, der invaderer det omkringliggende væv, hvilket ultimativt fører til patientens død. Kræft er en almindelig sygdom, der rammer godt 1/3 af alle i løbet af deres levetid, men i modsætning til slutningen af det 19. århundrede, så har sygdommen ikke længere så ultimative konsekvenser. Udover kirurgi har vi nu både kemoterapi (medicinsk behandling) og strålebehandling som velfungerende teknikker. Og så har vi fået langt bedre diagnostiske muligheder med fremkomsten af CT-, PET- og MR-scanner (hvor fysik også spiller en væsentlig rolle!). Tilsammen betyder det i dag, at mange enten vil blive kureret eller vil kunne leve med deres kræft som en kronisk sygdom. Men det er stadig en alvorlig og indgribende sygdom.

Behandlingsmulighederne forbedres heldigvis hele tiden. I arsenalet af redskaber er en ny 'strålekanon', som stråler med partikler fremfor røntgenstråling, således ved at vinde indpas [1]. Tidligere i år påbegyndtes konstruktionen af det nationale center for partikelterapi (DCPT) i forbindelse med universitetshospitalet i Aarhus. Det er planen, at DCPT fra 2018 skal kunne tilbyde bestråling med protoner til de danske patienter.

Partikelterapi

I forhold til de første spæde tiltag til strålebehandling, så er strålingsfysikken i dag velforstået. Når vi stråler med røntgenstråling på kræftknoten, så ioniseres atomer i cellerne, hvilket gennem efterfølgende radio- og biokemiske reaktioner fører til at kræftcellerne går til.

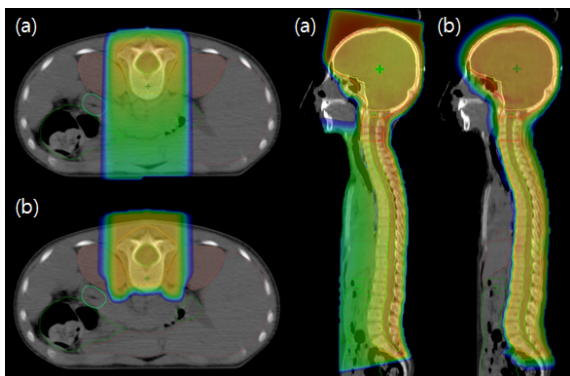


Figur 1. Dybdedosiskurver der viser den afsatte dosis som funktion af indtrængningsdybden for hhv. et strålefelt fra et konventionelt højenergi røntgenapparat til strålebehandling, en protonstråle, og en stråle af kulstofkerner. Kurverne er normeret til 100% i maksimum.

Elektrisk ladede partikler, fx protoner, forårsager ligeledes ionisering, når de nedbremses i stof. Som mål for ioniseringen benytter vi dosis, den afsatte energi per masseenhed, som måles i enheden gray ($Gy = J/kg$). Men som vist på figur 1, så er der ret iøjnefaldende kvalitative forskelle på hvordan de to typer af stråling afsætter dosis. Røntgenstrålingen afsætter dosis hele vejen gennem patienten, med størst dosisafsættelse få cm under overfladen, mens protonstrålingen har en endelig rækkevidde, og afsætter mest dosis i et lille område, før den er helt stoppet. Det karakteristiske maksimum i dosisafsættelsen betegnes *Bragg peak* efter fysikeren William Bragg, som påviste effekten ved undersøgelse af ionisering af luft med α -partikler (1904).

Hvad betyder denne forskel så ved bestråling af en patient? På figur 2 er vist to dosisfordelinger for hhv. røntgen- og protonbestråling af centralnervesystemet (hjerne og rygmarv) på et barn. Det er tydeligt hvordan den endelige rækkevidde for protonstrålingen betyder, at der afsættes væsentligt mindre dosis uden for det egentlige mål for behandlingen.

Dette er den karakteristiske fordel ved protonbestråling: At man kan levere en velafgrænset, konform dosis til tumor – med en samtidig væsentlig reduktion af dosis til det omkringliggende raske væv og heraf følgende reduktion af uønskede bivirkninger. Bivirkninger er væsentlige for den livskvalitet, som patienten oplever under og efter behandlingen, og kan direkte være en begrænsende faktor for om en behandling kan gennemføres til det ønskede dosisniveau. Ved bestråling af børn er en langtidsbivirkning en forøget risiko for at der opstår en ny strålingsinduceret kræft, hvorfor mindskelse af stråledosis til barnets raske væv er et betydeligt behandlingsønske.



Figur 2. Sammenligning af hhv. (a) røntgen- og (b) protonbestråling af centralnervesystemet på et barn. Der kommer et større lavdosis område (grønt) uden for det egentlige behandlingsmål ved røntgenbestråling. Figur: *Proton Therapy Center, Korea.*

Den endelige rækkevidde og Bragg peak i dosisaf-sættelsen, er ikke kun en egenskab ved protonbe-stråling, men gælder også for tungere atomkerner. På figur 1 er også vist dybdedosiskurven for kulstofkerner, og som det ses, så er Bragg peaken endnu mere velafgrænset. Sammenlignet med protoner spredes kulstofkerner mindre, hvorfor dosisgradienten vinkelret på bevægelses-retning også bliver skarpere. Med tungere atomkerner vil det således være muligt at opnå en endnu mere konform dosisafsættelse.

Desuden forårsager tungere partikler en højere ioni-seringstæthed i stoffet, særligt omkring Bragg peaken, hvilket øger den biologiske effekt af strålingen. For den samme afsatte fysiske dosis i tumor vil kulstofkerner således have en mere virksom effekt end protoner (og røntgenstråling).

Kulstofkerner betragtes som den mest optimale tunge ion til terapi. Jo tungere atomkernerne bliver, jo mere uønsket dosis kommer der efter Bragg peaken, pga. fragmenter som dannes under nedbremsningen; som det også kan ses på figur 1.

Selvom det synes oplagt, at tungere partikler også er interessante at strålebehandle med, så er protonterapi for nuværende den dominerede teknik af flere grunde. Det er dels teknisk mere krævende (og dyrere) at lave et acceleratoranlæg til tungere ioner, og så er den øgede biologiske effekt afhængig af mange parametre, hvorfor den kliniske viden om behandlingseffekt og -risici er mindre veletableret.

De attraktive egenskaber ved protoners nedbremsning blev indset, og godt formidlet, af den amerikanske fysiker Robert Wilson i en artikel fra 1946 [2], som gerne omtales som startskuddet til partikelterapi. De første behandlinger med protoner fandt sted i Berkeley i 1954, og i årene efter blev der også forsøgt med tungere ioner. Men karakteristisk foregik behandlingerne som sekundære aktiviteter i fysikforskningsmiljøer hvor acceleratorene var tilgængelige. Et anlæg i et klinisk hospitalsmiljø blev først taget i drift i 1990 i Loma Linda, mens det første rent kommercielt producerede anlæg, leveret af det belgiske firma IBA, blev taget i drift i 2001 på Massachusetts General Hospital.

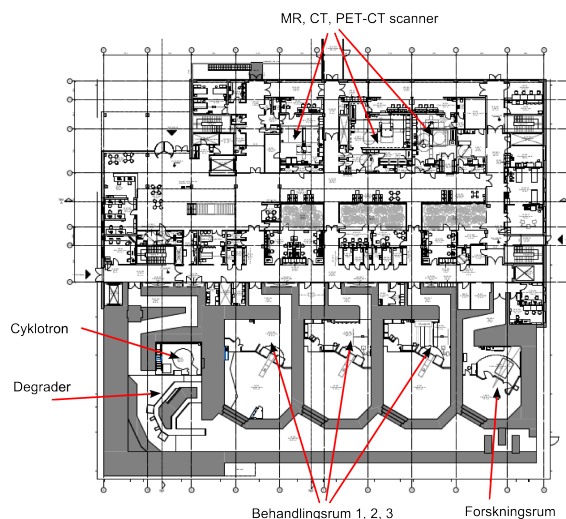
Men efter årtier med en ret begrænset udbredelse af partikelterapi stiger antallet af behandlede patienter nu

kraftigt, og mange centre – særligt til protonterapi – er under etablering. I Danmark besluttede Sundhedsstyrelsen således i 2012, at et nationalt center for partikelterapi skulle etableres i Aarhus [3], hvilket er blevet godt hjulpet på vej af en donation på 250 millioner kr. fra A.P. Møller Fonden. Det skal bemærkes, at Danmark faktisk allerede har spillet en rolle i partikelterapihistorien, idet acceleratorfirmaet Danfysik har produceret flere synkrotron-baserede anlæg til partikelterapi med tunge ioner for Siemens [4].

Dansk Center for Partikelterapi

DCPT er bygget op omkring et acceleratoranlæg til protonbehandling leveret af det amerikanske firma Varian. Et grundplan af DCPT er vist på figur 3. I alt er det en bygning på ca. 8000 m², fordelt på 4 planer, som udover selv acceleratoranlægget også huser en lang række understøttende funktioner, så som scannere (CT, PET-CT, MR), ambulatorier, og kontorer.

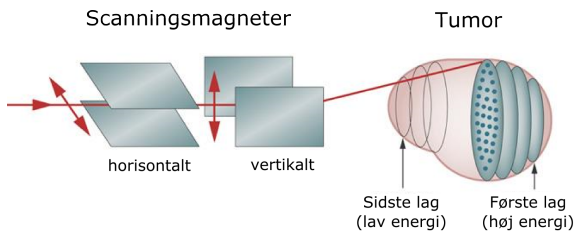
Behandlingen gives i tre rum, hvor strålen leveres via et såkaldt isocentrisk gantry, som muliggør, at patienten kan bestråles fra alle vinkler i rotationsplanen. Derudover er der et forskningsrum med et horisontalt strålerør, hvor fundamentale radiobiologiske undersøgelser, fx bestråling af cellekulturer, og strålingsfysiske undersøgelser, fx detektorudvikling, kan foretages.



Figur 3. Behandlingsplanet på dansk center for partikelterapi (DCPT). Størrelsen er ca. 70×70 m.

Hjertet i anlægget er acceleratoren, en superledende isokron cyklotron, som accelererer protonerne op til 250 MeV. For at variere behandlingsdybden i patienten skal energien af strålen sænkes, hvilket gøres ved efterfølgende at passere strålen igennem en såkaldt degrader, der er en konstruktion med kiler af grafit, hvormed strålen kan bremses ved passage gennem en veldefineret mængde materiale.

Som det kan ses på figur 3, så er der betonvægge af en anelig tykkelse (op til fire meter) omkring acceleratoren, hvorfor denne del af bygningen kaldes for bunkeren. Særligt omkring cyklotronen og degraderen produceres der en mængde energirige neutroner, når protonstrålen frembringes og tilpasses i energi, som det kræver meget beton at strålebeskytte imod.



Figur 4. Princippet bag *pencil beam scanning* metoden hvormed dosis opbygges i tumor. Tilpasset figur fra [1].

Protonstrålen der føres frem til behandlingsrummet er kun få mm bred. For at afsætte dosis i hele tumor kan strålens retning styres ved hjælp af magneter, som vist på figur 4. Denne teknik kaldes for *pencil beam scanning*, og muliggør en meget konform tilpasning af dosis til tumoren. Da Bragg peaken er mindre end en typisk tumorstørrelse, så er det nødvendigt af bruge forskellige partikelenergi, så indtrængningsdybden varieres. I praksis bliver tumoren således bestrålet lag for lag, hvor der for et givet energilag afsættes dosis, i de punkter der ligger indenfor tumor, så skiftes til et nyt energilag, og så fremdeles.

Fysik og teknik

Lad os se lidt mere på fysikken bag partikelterapi, som forklarer hvorfor dosis afsættes som det gør, og hvorfor apparaturet ser ud som det gør [5].

Når en energirig, elektrisk ladet partikel, eksempelvis en positivt ladet proton, trænger ind i stof, så vil den nedbremses på grund af de elektriske kræfter (Coulomb vekselvirkning) mellem partiklen og elektronerne i stoffet. Niels Bohr ydede et tidligt (1913) og væsentligt bidrag til forståelsen af nedbremsningen, mens det er Hans Bethes kvantemekaniske formalisme (1930), som i dag typisk anvendes som udgangspunkt [6]. Energitalbet per vejlængdeenhed, også kaldet *stopping power*, afhænger af energien som:

$$\frac{dE}{dx} \propto \frac{1}{E}. \quad (1)$$

Så jo langsommere partiklen bevæger sig, jo mere energi taber den, hvilket giver den karakteristiske forøgelse af dosisafsættelsen, Bragg peaken, jo længere partiklen trænger ind i stoffet (se figur 1). Tilstrækkeligt nedbremset vil den ladede partikel optage elektroner fra omgivelserne og ende absorberet, og elektrisk neutral, i en bestemt dybde i stoffet.

Acceleratorer til partikelterapi kan typisk levere 70 til 250 MeV protoner i behandlingsrummet, svarende til en rækkevidde på 4 til 38 cm i vand. To acceleratortyper anvendes: cyklotroner og synkrotroner. Synkrotroner kan levere partikelstrålen i den ønskede energi, mens cyklotroner giver en stråle i en bestemt energi, som efterfølgende skal tilpasses med en degrader.

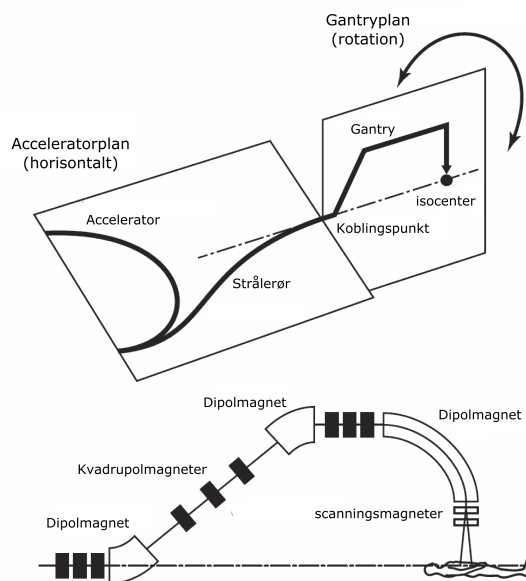
Omkring degraderen bliver der et højt niveau af sekundær stråling af energirige neutroner, som afskærmes af betongæggene. Men når neutronerne vekselvirker med atomkernerne i betonen, kan der forårsages aktivering, dvs. dannes radioaktive isotoper, hvilket skal tages i betragtning mht. en eventuel fremtidig nedbrydning af bunkeren. Eksempelvis er kobolt og europium

uhensigtsmæssige sporstoffer i denne sammenhæng. Problemet med aktivering bliver i DCPT håndteret ved at der anvendes en specielt udvalgt beton, og at dele af væggene tættest på degraderen udføres i en særligt udviklet marmorbaseret beton.

For at kunne bestråle patienten fra alle vinkler føres partikelstrålen gennem det omtalte gantry, der kan rotere om patienten, og hvor magneter bøjer strålen i den rigtige retning, som vist på figur 5. Et protogantry er en stor konstruktion på cirka 10 meter i diameter og samlet vægt på cirka 100 ton, hvilket gør at bunkeren bliver en anelig stor bygning. Størrelsen på gantry skyldes hovedsageligt magneterne. Protonstrålen afbøjes i et magnetfelt, hvor man udnytter at en ladet partikel påvirkes af Lorentzkraften, som forårsager at en partikel udfører en cirkelbevægelse, når den bevæger sig vinkelret på feltretningen. Sammenhængen mellem afbøjningsradius ρ og feltstyrke B er:

$$\rho \propto 1/B \quad (2)$$

Konventionelle magneter laves med jernåg, hvor magnetfeltet mætter ved cirka 1.8 T. Med en 250 MeV proton giver det en afbøjningsradius på 1.3 m, hvilket naturligt betyder en vis størrelse til apparaturet [7]. Ved strålebehandling med tungere ioner, fx kulstofkerner, er afbøjningsradius endnu større, og dermed også den teknologiske udfordring. Et enkelt gantry til kulstofkerner er bygget i Heidelberg, og er en enorm konstruktion på 600 t.



Figur 5. Illustration af princippet bag det isocentriske gantry. Radius for et protogantry er typisk omkring 5 meter, og særligt den sidste 90-graders magnet udgør en stor vægt. Tilpasset figur fra [7].

En oplagt udfordring ved partikelterapi er, at jo mere konformt dosis kan afsættes, jo mere præcist skal tumorens position også være kendt. Jo mere præcist man skyder, jo mere præcist kan man også ramme ved siden af! Særligt i lungerne vil tumorer bevæge sig på grund af vejtrækningen. Den samme problematik gør sig også gældende for konventionel strålebehandling, men er en større udfordring ved partikelterapi, hvor man udover den øgede konformitet, også har en dynamisk

opbygning af dosis i tumor. Der findes forskellige teknikker hvor afgivelsen af strålingen korreleres med tumors position, men udfordringen med bevægelse er en af grundene til, at man historisk har foretrukket partikelbestråling mod tumorer i hjernen.

På tilsvarende vis er anatomieændringer en udfordring. Hvis der kommer mere/mindre væv mellem overfladen og tumor, hvis fx et hulrum fyldes/tømmes for væske, så ender Bragg peaken i den forkerte dybde i patienten. Partikelterapi er mere følsom over for denne problematik pga. den endelige rækkevidde. Strategier til at ændre behandlingsplaner undervejs i behandlingsforløbet, kaldet adaptiv strålebehandling, er derfor en nødvendighed.

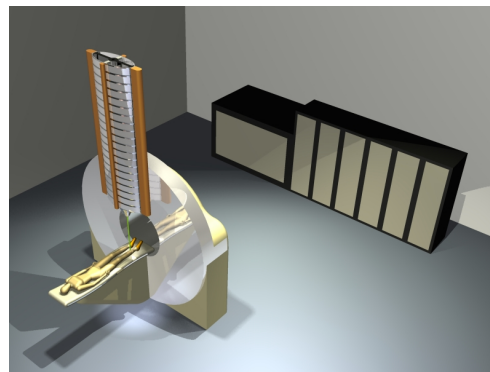
En anden problematik omkring positionen af tumor er bestemmelsen af, hvor langt strålingen trænger ind i patienten. For at kunne lave beregningen præcist, skal man i princippet kende den atomare sammensætning af patienten fra overfladen ind til tumor. Patientens anatomi undersøger vi med en CT-scanning, som giver en 3D-fordeling af svækkelseskoefficienten for røntgenstrålingen i patienten. Men derfra er der ikke nogen entydig konvertering til den atomare sammensætning og lokale stopping power, hvilket giver en usikkerhed på bestemmelsen af rækkevidden af strålen, som man er nødt til at inddrage i dosisplanlægningen.

Fremtidens teknologier

Når man ser på størrelsen af en facilitet som DCPT, er det naturligt at tænke: Kan man ikke udvikle et kompakt partikelstråleapparat, som nemt kan placeres i en almindelig strålebehandlingsafdeling? [7]

Vi har set, at størrelsen af de magneter som skal afbøje partiklerne, har betydning for størrelsen af anlægget. Stærkere magnetfelter, og dermed mindre magneter, kan opnås ved at skifte til magneter baseret på superledere. Der findes en række designstudier og prototyper på superledende gantrymagneter, men det er ikke en triviel teknisk udfordring at lave en sådan magnet, med de krav som stilles til feltstørrelse og tidsrespons, og som samtidig skal kunne svinges 360 grader rundt, uden risiko for at magneten *quencher* i en klinisk situation (en quench er en pludselig overgang fra superledende til resistive egenskaber af magneten, hvilket følges af et højt brag, når energien i spolen omsættes til varme, samt bortkogning af kølevæsken). Det er dog en teknologi som er indenfor rækkevidde. Ved det japanske HIMAC-anlæg er de nu i gang med at klargøre det første superledende gantry til tunge ioner; men det er stadig en større konstruktion end et konventionelt protongantry.

Et scenario med en meget længere tidshorisont er illustreret på figur 6, som konceptuelt viser, hvordan et apparat baseret på en såkaldt dielectric wall accelerator (DWA) kunne tage sig ud. Med en DWA kan der i princippet opnås en accelerationsgradient på 100 MV/m i en struktur af særlige dielektriske materialer, hvormed en kompakt accelerator, der skyder direkte ind i patienten, kan tænkes monteret direkte på et gantry. Men det er meget konceptuelle overvejelser.



Figur 6. Konceptuel illustration af et protonterapiapparat baseret på en dielectric wall accelerator (DWA). Figur: TomoTherapy Inc.

Afrunding

Når der om få år påbegyndes strålebehandling med protoner i det nationale center for partikelterapi, så er det et fint eksempel på, hvordan grundlæggende fysik kan udvikle sig til medicinsk fysik og blive del af et behandlingstilbud, der kan gøre en afgørende forskel i mange menneskers liv. Men fortællingen om partikelterapi er på samme tid også et godt eksempel på, hvor langt der i praksis kan være, fra den gode ide spirer på forskerkontoret, til ideen er modnet til en robust dokumenteret teknologi, der kan tilbydes som et (endog stadig ret specialiseret) klinisk tilbud.

Litteratur

- [1] Durante M. og Loeffler J.S. (2010), Charged particles in radiation oncology, *Nat Rev Clin Oncol.* **7**:37-43.
- [2] Wilson, R.R. (1946), Radiological use of fast protons, *Radiology* **47**: 487-491.
- [3] Se fx projektbeskrivelsen "The Danish National Center for Particle Radiotherapy", Aarhus University Hospital (2012).
- [4] Riis M.V. (2005), Dansk viden bag ny kræftbehandling, *Aktuel Naturvidenskab*, nr. 4: 20-23.
- [5] Newhauser, W.D. og Zhang R. (2015), The physics of proton therapy, *Phys. Med. Biol.* **60**: R155-R209.
- [6] Sigmund P. (2001), Niels Bohrs teori for α -partiklers nedbremsning i stof *Kvant*, nr. 4: 13-21. Sigmund, P. (2013), Bohrs første hit i 1913, *Aktuel Naturvidenskab*, nr. 1: 14-17.
- [7] Owen, H., Lomax A. og Jolly S. (2016), Current and future accelerator technologies for charged particle therapy, *NIM A* **809**: 96-104.



Christian Skou Søndergaard arbejder som hospitalsfysiker ved Aarhus Universitets-hospital, hvor han blandt andet beskæftiger sig med etableringen af Dansk Center for Partikelterapi.