

Kreftbehandling med protonterapi og proton-CT

Partikkelterapi er en målrettet kreftbehandling som er under planlegging i Norge. Partikkelterapi setter store krav til nøyaktig diagnostikk – og i Bergen jobber en forskningsgruppe med å utvikle proton-tomografi, som vil bidra til en mer skånsom partikkelterapi.

Helge Egil Seime Pettersen Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland Universitetssykehus

Dieter Röhrich Institutt for Fysikk og Teknologi, UiB

Stråleterapi er en behandling som gis til om lag halvparten av alle kreftpasienter i Norge. Sykehus i Norge har tilbydd stråleterapi i form av høyenergetisk røntgen (og elektroner) siden Haukeland Sykehus fikk installert Odd Dahls van de Graaff-generator, også kjent som «Høyvolten», i 1942. Partiklenes vekselvirkninger ioniserer molekyler i pasienten, og de ladde molekylene («frie radikaler») kan brette opp DNA-strukturen i kreftcellene. God stråleterapi er å levere ioniserende stråling primært mot kreftsykdommen, og begrense uønsket bestråling av friskt vev.

De siste tiårene har det vært økning i bruk av protoner og tyngre ioner innen stråleterapi. Ideen om å bruke ioner stammer fra 1946, og mange eksperimentelle fysikklaboratorier har behandlet pasienter siden den gang. Første sykehus-baserte proton-senter ble bygget i 1990 ved Loma Linda utenfor Los Angeles i California. I dag finnes 69 sentre på verdensbasis, og over 140 000 pasienter har fått behandling med protoner og tyngre ioner. Sverige åpnet proton-senteret Skandionkliniken i Uppsala i 2015, og Dansk Center for Partikkelterapi i Aarhus satser på å behandle første pasient med protoner i 2018. I Norge utarbeider nå de fire helseregionene en plan for å bygge partikkelterapi.

Innen konvensjonell stråleterapi med høyenergetisk røntgenstråling leveres stråledose i en

eksponentielt fallende dosegradient gjennom pasienten: Det er den naturlige oppførselen til røntgenstråler som gradvis avsetter energi i vevet. Stråleterapeuter bestråler pasienten fra ulike vinkler: Da vil man oppnå et område i svulsten med høy dose, og et såkalt lavdose-bad til det friske vevet. I dag prøver en å erstatte røntgenbestråling med partikkelbestråling der det er mulig. Fordelen med partikkelterapi er at man begrenser strålebruken til det friske vevet, og reduserer risikoen for senskader. Figur 1 sammenlikner to behandlingsplaner, gitt med konvensjonell høyenergetisk røntgen og med protoner. Protonet er en positivt ladd partikkel med masse om lag som ett hydrogenatom på $1,67 \cdot 10^{-27}$ kg.

Protonets dans mot svulsten

Under partikkelterapi bestråles pasienten med protoner (eller tyngre ioner) som gradvis bremses ned i vevet. Partiklene ioniserer molekyler i bein, fett og muskel: Jo lavere hastighet partiklene har, desto lengre tid har de på ioniseringsprosessen, og jo høyere er energitapet innover i vevet. Resultatet er et skarpt avgrenset område i svulsten med høy ioniseringskraft og dose, hvor alle protonene stopper helt opp. Effekten ble oppdaget i 1903 av W.H. Bragg, og høydose-området kalles for *Bragg peak* eller «Bragg-topp». Dypere enn Bragg-toppen avgis det praktisk talt ingen dose, siden primærstrålen har blitt bremsset ned (for tyngre ioner som karboner, derimot, kan prosjektilene brette opp i fragmenter med lengre rekkevidde, og da avgis det noe dose bak Bragg-toppen).

Denne prosessen er formulert i Bethe-likningen, som finner protonets stoppekraft S (her i ikke-relativistisk tilnærming):

$$S = \frac{4\pi n_e z^2}{m_e v^2} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \left[\ln \frac{2m_e v^2}{I} \right],$$

Figur 1. To behandlingsplaner for å bestråle en svulst i lungen, rett under hjertet i lysegrått. Rød farge viser høy dose. *Venstre:* Konvensjonell stråleterapi med røntgen. Legg merke til «lavdose-badet» i lungene og hjertet. *Høyre:* Protonterapi: Protonstrålen stopper rett etter svulsten, og det blir gitt mindre dose til det omliggende friske vevet. Fra G.M. Engeseth ved Haukeland Universitetssykehus.

hvor n_e og I er henholdsvis vevets elektrontetthet og gjennomsnittlige ioniseringspotensiale. Videre er m_e elektronets masse, v og z er henholdsvis hastigheten og ladningen til prosjektilet, og e og ϵ_0 er konstantene for henholdsvis elektronladningen og vakuumpermittiviteten.

En av utfordringene innen partikkelterapi er å beregne hvordan man skal bestråle svulsten. Medisinske fysikere og doseplanleggere på sykehus må finne ikke bare den beste vinkelen å bestråle fra, men også hvilken energi partiklene må ha.

Vevets sammensetning

En protonstråle med en energi på 130 MeV stopper etter 13 cm i fett, 12 cm i muskel eller 7 cm i ben. Da er det viktig å vite hva som ligger mellom strålerøret og svulsten! En liten feilberegning kan føre til store mengder stråling til friskt vev, og en svulst som slipper unna. Skjelett kan komme inn i partikkelbanen ved pustebevegelser, pasienten kan ha gått ned en buksestørrelse siden doseplanen ble godkjent, eller svulsten kan ha krympet siden sist. Slike naturlige hendelser, som ikke endrer dose-nivået med mer enn få prosent under fotonterapi, spiller her en stor rolle.

For å kunne beregne nøyaktig hvor protonstrålen stopper i pasienten, trenger man et godt kart over protonets stoppekraft i pasienten. Protonets stoppekraft avhenger, i tillegg til energien, proporsjonalt av elektrontettheten og logaritmisk av ioniseringspotensialet i vevet. Det så vi gjennom den tidligere nevnte Bethe-likningen. Den er relativt enkel å beregne analytisk, men krever kjennskap til de to faktorene: Vanligvis leses ioniseringspotensialet ut fra en tabell: for bein, muskel, vann, luft, osv. Hvordan kan man så finne elektrontettheten? Magnetresonanstomografi (MRI) måler tettheten av protoner, mens røntgentomografi (eller røntgen-CT, forkortelse for *computed tomography*) måler dempningskoeffisienten for røntgenfotoner. Dempningskoeffisienten er den samlede effekten av fotoelektrisk absorpsjon, Rayleigh- og Compton-spredning, og signalet er sterkt avhengig av atomnummeret til materialet (røntgenfotoner har energier på mellom 20 og 140 keV).

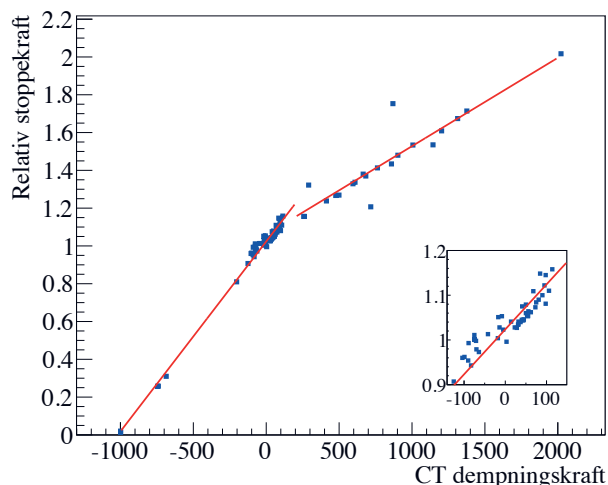
Røntgen-CT

En røntgen-CT fungerer ved å bestråle pasienten med en vifteformet røntgenstråle mens integrerende CMOS-detektorer måler den (varierende) gjenværende intensiteten strålen har etter å ha passert pasienten. Jo mer pasient, jo mindre gjenværende intensitet! Både detektor og røntgengenerator roterer rundt pasienten, og etter én rotasjon kan man danne et tynt snittbilde av pasienten (derav navnet tomografi, hvor greske *tomos* betyr «snitt»). Siden røntgenstråler følger rettlinjede baner blir bilderekonstruksjonen relativt enkel.

For å beregne protonets stoppekraft brukes slike snittbilder fra en røntgen-CT: En CT-skanner kalibreres til oppgaven ved å avbilde en 32 cm stor sylindrisk plastskive med ulike innsatser, alle i forskjellige tettheter og materialer med kjent elektrontetthet. Med Bethe-likningen kan man også beregne innsatsenes stoppekraft. Et slikt objekt kalles for et fantom, og er et vanlig verktøy for å karakterisere, kontrollere og kalibrere CT-maskiner. Ved å avbilde de ulike innsatsene kan man lage en kalibreringskurve mellom dempningskoeffisienten og stoppekraften. Dessverre har ikke denne kurven en enkel form, og det vanlig å anta at den består av stegvise rette linjer: Se Figur 2 for et eksempel på en slik kalibreringskurve. Merk at kurven bare gjelder maskinen (og innstillingen) den er kalibrert for, siden ulikheter i røntgenspektrum og detektorrespons kan påvirke kalibreringen.

Denne kalibreringskurven legges så inn i programvaren for behandlingsplanlegging, som omformer pasientens CT-bilder til stoppekraft, og rekkevidden til protoner kan beregnes enkelt. Resultatet av en slik kalibreringsprosess er en total usikkerhet i protonrekkevidden på 2–3 %.

Figur 2. Kalibreringskurven mellom protonets stoppekraft (relativ til vannets) og dempningskoeffisienten, dannet med målinger fra en røntgen-CT. Data fra U. Schneider et al., *Physics in Medicine and Biology* 41 (1):111 (1996).



Mesteparten av den usikkerheten kommer fra tabelloppslaget av ioniseringspotensialet.

Den kraftige gradienten til protonstrålen gjør at man i teorien kan bestråle volumer tett opptil kritiske organer som hjerte og synsnerve, men usikkerheten i protonrekkevidden krever økte *marginer*, det vil si at man øker området som bestråles slik at svulsten er garantert riktig stråledose selv med usikkerhet i beregningene. Det legger begrensninger på hvor tett opptil kritiske organer man kan behandle, og øker den totale dosen til friskt vev. En nøyaktig behandling krever nøyaktig diagnostikk!

Proton-CT

Ideen om å måle vevets sammensetning direkte med protoner har eksistert siden 50-tallet: Dersom en protonstråle har høy nok energi til å komme helt gjennom en pasient, er det også mulig å måle den gjenværende energien til protonene etter de har kommet ut igjen av pasienten. Da kan man regne ut den gjennomsnittlige stoppekraften langs den antatte protonbanen gjennom pasienten. Måler man mange nok ganger, og fra ulike vinkler, slik at de ulike protonbanene dekker hele pasienten kan man rekonstruere et nøyaktig volumkart over stoppekraften til pasienten. Nøyaktigheten øker drastisk i forhold til volumkartet som er beregnet fra røntgen-CT-bildene, og det blir mulig å redusere behandlingsmarginene og følgelig også pasientens senskader.

Et proton-CT opptak skjer separat fra selve strålebehandlingen, men siden protonene ikke stopper i pasienten, blir ikke stråledosen mye høyere enn fra en vanlig røntgen-CT: Bragg-toppen ender opp i detektoren.

I motsetning til de rettlinjede røntgenstrålene, vil protonene oppleve mange små avbøyninger i form av multippel Coulomb-spredning mens de flyr gjennom pasienten. For å rekonstruere den nå buede protonbanen må man måle posisjon og retning til hvert enkelt proton både før og etter pasienten. Dette krever et sett med posisjonsdetektorer med høy oppløsning og rask elektronikk. Energien til hvert enkelt proton må også måles, og flere detektorer er foreslått for denne oppgaven: Ulike typer scintillatorer, sammenkoblede ioniseringskamre og sporingskalorimetre.

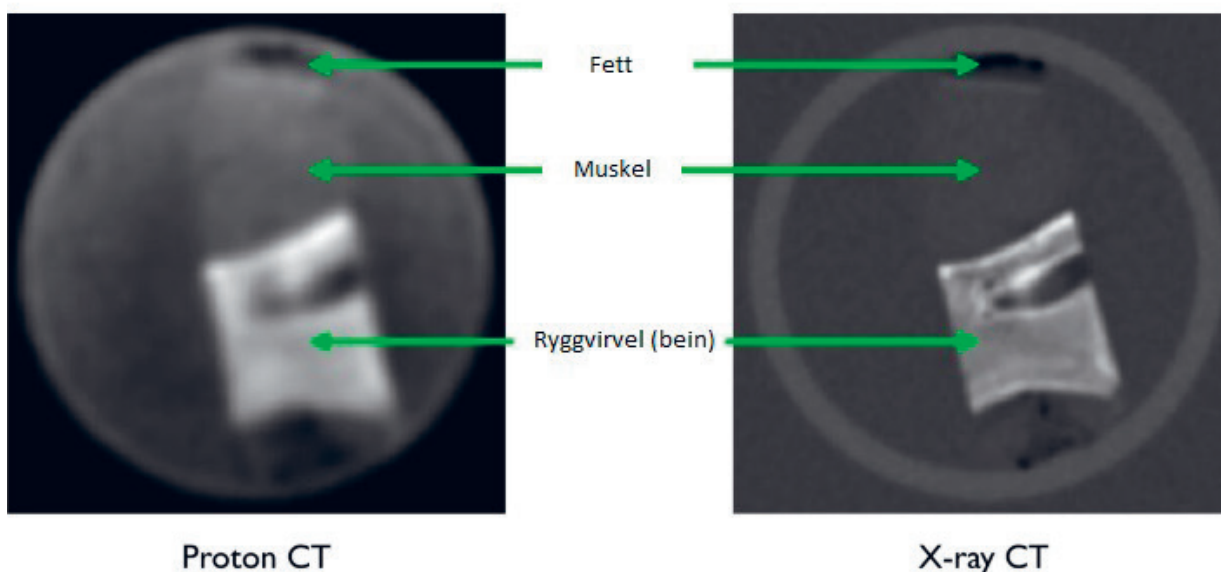
Flere forskningsgrupper har laget proton-CT-prototyper, og totalt har åtte ulike prototyper blitt konstruert på verdensbasis. Først ut var en gruppe ved Loma Linda, som i dag har publisert gode resultater for sin løsning. Den baserer seg på silisium-stripedetektorer for å spore protonene før og etter pasient, og en plastscintillator segmentert i dybden for å måle den gjenværende protonenergien etter pasienten. Se et eksempel på en rekonstruert lammekotelett i Figur 3.

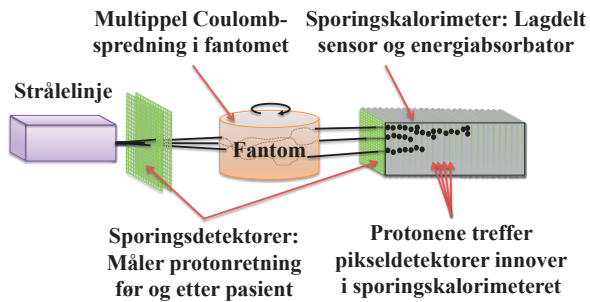
Proton-CT i Bergen

I Bergen foregår nå et samarbeidsprosjekt mellom UiB, Høgskulen på Vestlandet og Haukeland Universitetssykehus med mål om å utvikle et proton-CT-system basert på teknologi fra høyenergifysikk.

En lagdelt piksel-detektor som vist i Figur 4 skal kunne spore tusener av protonbaner samtidig. Den er basert på sampling-prinsippet, hvor partikler bremses ned ved hjelp av et absorbatormateriale mellom hvert sensorlag. Den ble opprinnelig utviklet som en prototype på et elektromagnetisk kalorimeter for å telle

Figur 3. Et proton-CT-bilde (venstre) og et konvensjonelt røntgen-CT-bilde (høyre) av en lammekotelett. Bilde: PRaVDA consortium.





Figur 4. Et tenkt oppsett for en proton-CT med sporingskalorimeter, som baserer seg på de forenklete eksperimentene som allerede er utført med det eksisterende sporingskalorimeteret.

partikler i foton- og elektrondusjer ved ALICE-eksperimentet ved CERN. Forskningsgruppen i Bergen ønsket å undersøke om sporingskalorimetre kan brukes i en proton-CT.

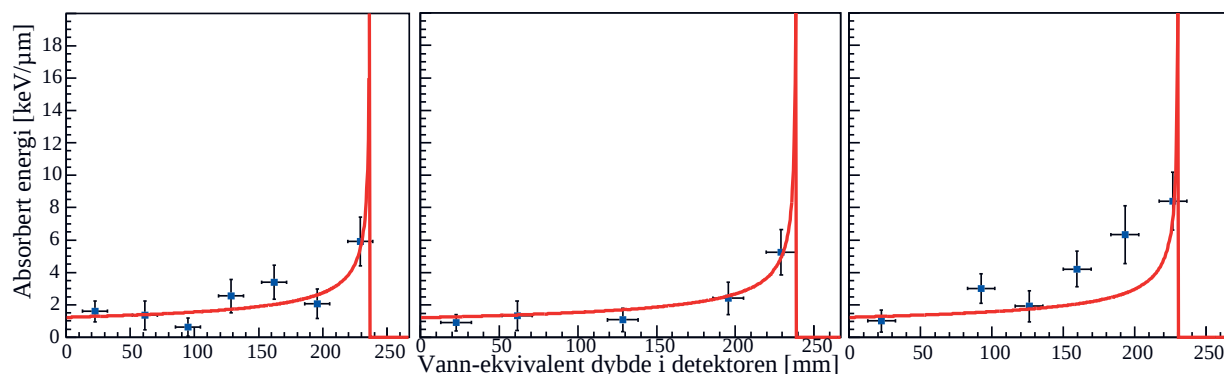
Ved å bruke data fra sporingskalorimeteret kan vi kombinere rekonstruksjon av samtidige protonbaner og modeller for protonets energiavsetning. Målet er å finne rekkevidden til hvert proton med høy nøyaktighet. Rekkevidden svarer til opprinnelig energi gjennom Bragg-Kleeman-forholdet

$$R [\text{cm}] \approx 0,022 E^{1,77},$$

hvor R er rekkevidden i vann og E er energi i MeV.

I Figur 5 vises energiavsetningen for én protonbane, som har blitt rekonstruert sammen med flere hundre andre protoner i én detektorutlesning. Gjennom studier av både eksperimentelle data målt ved KVI-CART i Groningen, Nederland og Monte Carlo-simuleringer, har vi funnet at prototypen på sporingskalorimeteret svarer til forventningene: En energioppløsning på 4 % av rekkevidden, samt muligheten for å måle 1 million protoner i sekundet.

Figur 5. Energiavsetningen til individuelle protonbaner, med forventet energi 188 MeV. Hvert datapunkt svarer til dybden hvor protonet har truffet et sensorlag. En modelltilpasning mot en forenklet Bethe-likning er vist ved den røde kurven: Det gir høyere rekkeviddenøyaktighet sammenliknet med å bruke dypeste «treff» i detektoren. Protonene stopper ved en synlig Bragg peak ved rundt 230 mm: Den dybden svarer til en opprinnelig energi på 187 MeV.



Veien mot klinikken

I den nære fremtid vil gruppen i Bergen samarbeide om å utvikle, konstruere og evaluere den neste prototypen av sporingskalorimeteret. Samarbeidet med ALICE fortsetter, og detektorbrikker fra ITS-detektoren skal bidra til at den neste prototypen får en meget hurtig og effektiv datautlesning og elektronikk. De ulike samarbeidspartnere er tildelt midler fra TOPPFORSK, Bergens forskningsstiftelse og Helse Vest, og ansetter flere doktor- og postdoktorstipendiater de neste årene med mål om å utvikle prototypen som et klinisk hjelpemiddel.

Når det første partikkelterapisenteret bygges i Norge (og kanskje Bergen) i løpet av de nærmeste årene, enten med protoner eller «fremtidsrettede» tyngre ioner, vil pasienten få tilgang til en skånsom, effektiv og utprøvd kreftbehandling. En proton-CT i behandlingsrommet vil øke treffsikkerheten til en allerede treffsikker behandling gjennom å redusere behovet for å «tippe» på pasientens vev.

Likevel – det er nesten umulig å si når nytt medisinsk utstyr når sitt endelige mål: Pasienten. ■

Videre lesning

1. G. Poludniowski, N.M. Allinson og P.M. Evans. «Proton Radiography and Tomography with Application to Proton Therapy». *The British Journal of Radiology* 88, no. 1053 (September 2015): 20150134. doi:10.1259/bjr.20150134.
2. H.E.S. Pettersen, J. Alme, A. Biegun, A. van den Brink, M. Chaar, D. Fehlker, I. Meric og andre. «Proton Tracking in a High-Granularity Digital Tracking Calorimeter for Proton CT Purposes». *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 860C (2017): s. 51–61. doi:10.1016/j.nima.2017.02.007.