

# DET DANSKE PARTIKELTERAPI- PROJEKT



5. april 2006

# INDHOLDSFORTEGNELSE

<b>INDHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>- 2 -</b>
<b>FORORD</b> .....	<b>- 4 -</b>
<b>DANLITE STYREGRUPPE</b> .....	<b>- 5 -</b>
<b>RESUMÉ</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>ORDFORKLARING</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>KLINISKE ASPEKTER</b> .....	<b>- 9 -</b>
Kræft hos børn .....	- 10 -
Øjentumorer .....	- 11 -
Tumorer i centralnervesystemet .....	- 11 -
Hoved-halscancer .....	- 12 -
Lungekræft.....	- 14 -
Brystkræft .....	- 15 -
Prostatakræft (kræft i blærehalskirtlen) .....	- 15 -
Bindevævstumorer (sarkomer) .....	- 16 -
Gynækologisk cancer.....	- 16 -
Antal patienter til partikelterapi.....	- 17 -
Referencer.....	- 17 -
<b>RADIOFYSISKE ASPEKTER</b> .....	<b>- 34 -</b>
Definitioner.....	- 34 -
Generelle egenskaber ved protoner og lette ioner .....	- 34 -
Acceleratorer.....	- 35 -
Cyklotronen .....	- 36 -
Synkrotronen.....	- 36 -
Gantry .....	- 36 -
Passiv modulation eller skanningsteknik.....	- 37 -
Dosisplanlægning/dosisfordeling .....	- 38 -
Betydning for fysikforskning.....	- 38 -
Fordele og ulemper for cyklotron/synkrotron.....	- 39 -
Referencer.....	- 39 -
<b>RADIOBIOLOGISKE ASPEKTER</b> .....	<b>- 40 -</b>
Strålebehandling af kræft.....	- 40 -
Behandlingseffekt og behandlingsbivirkninger .....	- 41 -
Dosis-planer for proton- eller ionterapi .....	- 41 -
Sekundær cancer.....	- 43 -
Klinisk gevinst ved proton/let-ion behandling .....	- 43 -
Nogle sundhedsøkonomiske betragtninger.....	- 45 -
Antal patienter, der potentielt vil have gavn af proton/let-ion behandling.....	- 45 -
Referencer.....	- 46 -
<b>BILLEDDIAGNOSTIK</b> .....	<b>- 47 -</b>
<b>FORSKNING, UDVIKLING OG UDDANNELSE</b> .....	<b>- 50 -</b>
Klinisk forskning .....	- 51 -

Uddannelse: .....	- 52 -
Samarbejde med industrien.....	- 52 -
Konklusion.....	- 53 -
<b>INDUSTRIELLE ASPEKTER .....</b>	<b>- 54 -</b>
Partikel-terapis betydning for dansk industri.....	- 54 -
<b>ØKONOMI .....</b>	<b>- 56 -</b>
Anlæg og økonomi .....	- 56 -
<b>REKRUTTERING AF PERSONALE.....</b>	<b>- 58 -</b>
Rekruttering af læger med radioterapeutisk ekspertise .....	- 58 -
Rekruttering af Billeddiagnostiker .....	- 58 -
Rekruttering af hospitalsfysikere .....	- 58 -
<b>GEOGRAFISK PLACERING.....</b>	<b>- 59 -</b>
<b>DET STRATEGISKE FORSKNINGSRÅD.....</b>	<b>- 60 -</b>
Forord .....	- 60 -
Etablering af partikeltherapianlæg til kræftforskning.....	- 61 -
<b>KONKLUSIONER OG ANBEFALINGER.....</b>	<b>- 62 -</b>

## FORORD

Den teknologiske udvikling inden for stråleterapi har medført store fremskridt inden for behandling af kræftpatienter. I løbet af få år er behovet for strålebehandling blevet fordoblet. På grund af strålebehandlingens komplekse struktur med adgang til mange ekspertområder har man i Danmark valgt at placere strålebehandlingsafdelingerne på relativ få centre.

Partikelterapi med protoner og eventuelt lette ioner har en lang række fordele i forhold til konventionel højvoltsbestråling med stort potentiale for at kunne helbrede flere kræftpatienter og samtidig mindske bivirkningerne til behandlingen. Udviklingen inden for acceleratorteknik og radiofysik har betydet en revolution inden for partikelbestråling, som har medført, at teknologien er blevet langt lettere at håndtere til patientbehandling. Tidligere har partikelbestråling oftest været givet på forskningsinstitutioner med begrænset mulighed for patientbehandling. I Europa, USA og Asien er man ved at etablere en række kliniske anlæg til proton- og ionbestråling, og området er i kraftig vækst. Man har i Sverige just besluttet et nationalt projekt med et partikeltherapianlæg i Uppsala.

Danmark har en lang tradition for forskning inden for kernefysik og ligger i frontlinien, hvad angår forskning og udvikling inden for acceleratorteknologi, som kan give proton- og ionbestråling. Repræsentanter fra universiteterne i Århus, Odense og København, Danmarks Tekniske Universitet samt landets kræftcentre, Niels Bohr Institutet og repræsentanter for industrien er gået sammen for at undersøge og afdække aspekter ved at etablere et partikeltherapianlæg i Danmark og har dannet det såkaldte DANLITE-konsortium.

Rapporten gennemgår et dansk partikeltherapianlægs betydning for bedre behandling af danske kræftpatienter og muligheder for at styrke forskning og udvikling indenfor sundhedsvidenskab, naturvidenskab og teknisk videnskab.

## **DANLITE STYREGRUPPE**

Professor, Dr.med., Ph.d. Søren Bentzen

Professor of Human Oncology, Professor of Medical Physics, Director of Research and Education of Human Oncology, University of Wisconsin Medical School, Department of Human Oncology, K4/316 Clinical Sciences Center, 600 Highland Avenue, Madison, WI 53792, USA.

Klinikchef, Dr.med. Svend Aage Engelholm, – Formand.

Radioterapiklinikken, afsnit 3994, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Professor, Lic. Scient. Instituttleder John Renner Hansen.

Niels Bohr Institutet, Blegdamsvej 17, 2100 København Ø

Lægelig direktør, Dr.med. Jannik Hildsted.

Direktionen, afsnit 5222, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Overlæge, Ph.d. Niels Holm, Formand I Dansk Selskab for Klinisk Onkologi.

Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

Klinikchef, Dr.med. Professor Liselotte Højgaard.

Klinik for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Diagnostisk Center, Afsnit 4012, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Professor, Dr.med. Hans von der Masse.

Onkologisk Afdeling D, Århus Universitets Hospital, Nørrebrogade 44, 8000 Århus C.

Centerleder, Dr. Scient Søren Pape Møller, ISA - Institut for Lagringsfaciliteter, Aarhus

Universitet, Ny Munkegade, Bygn. 1520, 8000 Århus C

Direktør Bjarne Roger Nielsen.

DANFYSIK A/S, Mollehaven 31, DK-4040 Jyllinge.

Cheffysiker, Ph.d. Håkan Nystrøm.

Radioterapiklinikken, afsnit 3994, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Direktør Jørgen Thanning.

Scantechology, Lærkevænget 21, 2970 Hørsholm.

Direktør Arne Rolighed (Observatør).

Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, 2100 København Ø.

Professor, Ph.d. Dag Rune, (Observatør).

Afdeling for Eksperimentel Radioterapi, Det Norske Radiumhospital, 0310 Oslo, Norge.

## RESUMÉ

DANLITE er et nystiftet dansk nationalt initiativ, med det formål at etablere et partikeltherapianlæg til kræftbehandling i Danmark. Deltagerne er fra universitetshospitalernes onkologiske og billeddiagnostiske afdelinger, Niels Bohr Institutet, Århus, Odense og Københavns Universitet og Danmarks Tekniske Universitet, samt DANFYSIK.

Omkring 30.000 danskere bliver hvert år ramt af kræftsygdom, hvor ca. halvdelen af kræftpatienterne dør af deres sygdom.

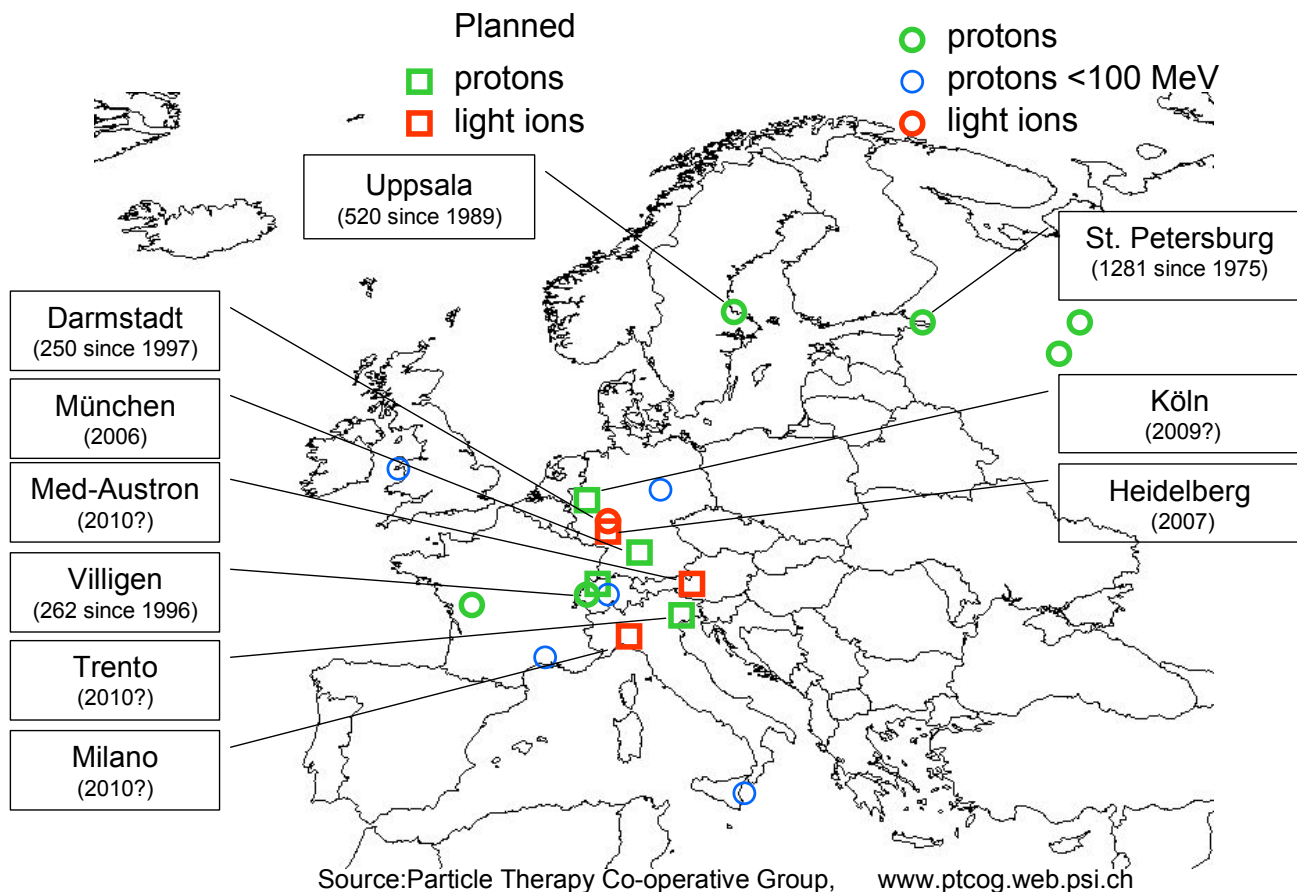
Strålebehandling af kræftsygdom har været anvendt siden slutningen af 1800-tallet. Fremskridt inden for strålebehandling er ofte sket i spring. Et af de store fremskridt skete som afledt effekt til nuklearforskning omkring fremstillingen af den første atombombe, der muliggjorde konstruktionen af de første "Koboltkanoner". Senest er der sket store fremskridt som følge af udviklingen inden for IT-teknologi og billeddiagnostik. Hvor man tidligere kunne tilbyde effektiv strålebehandling til en relativ begrænset gruppe af kræftsygdomme, har man de sidste seks til otte år fået effektive behandlingsmetoder til stort set alle de store kræftsygdomme. Dette har betydet, at man på relativ få år har måttet fordoble antallet af strålebehandlinger.

De nyeste landvindinger er opnået, fordi man med meget stor nøjagtighed kan bestemme kræftsvulsters position i legemet med stor nøjagtighed, både med klassisk billeddiagnostik og med nye biologiske undersøgelsesmetoder. Udviklingen af den intensitetsmodulerede strålebehandling (IMRT) og muligheden for at bestemme organbevægelser under behandlingen har betydet, at det har været muligt at give en større dosis til kræftsvulsten samtidig med, at man har kunnet mindske dosis til omkringliggende organer, hvilket øger mulighederne for helbredelse med færre bivirkninger.

Strålebehandlingen er dog fortsat forbundet med i visse tilfælde betydelige bivirkninger, og der er langt flere patienter der kunne kureres, hvis det var muligt at øge stråledosis til kræftsvulster. Specielt udgør strålebehandling af børn et stort problem, da selv afsætning af relativ af små doser i legemet kan medføre alvorlige senbivirkninger på grund af skade på raske organer.

Med den nye avancerede højteknologisk og kostbare strålebehandling med partikelterapi har vi mulighed for at foretage et kvantespring inden for strålebehandling. Med partikelterapi bestråles kræftsvulster med millimeters præcision med højenergetiske protoner eller lette ioner. Partikelterapi dræber effektivt kræftcellerne, og dermed svulsten, men skåner det omkringliggende væv. I modsætning til konventionel strålebehandling er der meget færre bivirkninger med denne behandling, og mange danske kræftpatienter kan få gavn af behandling, fordi der er bedre muligheder for helbredelse med færre bivirkninger. Specielt hos børn med kræftsygdom, og ved kræft tæt på kritiske organer som øjet, hjernen og rygmarven er partikelterapi et stort fremskridt.

I Europa har flere lande i nogle år samarbejdet med naturvidenskabelige forskningsinstitutioner og gennemført forskning og patientbehandling med partikelterapi. Det drejer sig blandt andet om Tyskland, Frankrig, Schweiz og Italien. I Tyskland bygger nu to hospitaler sådanne partikeltherapianlæg, og i Italien og Frankrig bygges tilsvarende anlæg. I USA og Japan har man i ca. 10 år drevet klinisk kræftbehandling med partikelterapi. I alt har 45.000 patienter modtaget partikelterapi, og resultaterne er så lovende, at der nu i endnu flere lande er planer om at bygge hospitaler med denne type af behandlingsfacilitet.



Der er endvidere planlagt flere andre projekter i blandt andet Storbritanien, Belgien, flere steder i Tyskland, Østrig med flere.

Etablering af et partikelterapi anlæg vil skabe en række andre fordele for det danske samfund ud over en markant forbedret kræftbehandling. Et sådant anlæg vil skabe innovative forskningsmiljøer inden for naturvidenskab, teknisk videnskab og sundhedsvidenskab. Særligt inden for biomedicinsk fysik og teknologi med medicinsk fysik, medikoteknik, IT-teknologi, nanoteknik og en lang række andre højteknologiske områder vil et sådant anlæg få stor betydning for research and development-udvikling. I et tæt samarbejde med Niels Bohr-instituttet, Aarhus Universitet, Danmarks Tekniske Universitet, Panum Institut og BRIC vil der skabes mulighed for et internationalt innovativt forskningsmiljø, som kan hæve uddannelsesniveaet til eliteplan, og samtidig give nye muligheder for den danske industri, der er stærk inden for det medikotekniske område.

## ORDFORKLARING

CT	Computer Tomography. Avanceret computerbaseret røntgenundersøgelse.
Fotoner	Elektromagnetisk stråling. I denne sammenhæng fælles betegnelse for røntgenstråling og gammastråling med høj energi. Den almindeligste stråling ved behandling af cancer
Hadroner	Fælles betegnelse for protoner og ioner
IMPT	Intensitets Moduleret Proton Terapi (se IMRT)
IMRT	Intensitets Moduleret RadioTerapi. Avanceret teknik med konventionel stråling med fotoner giver en dosisfordeling, som er skræddersyet til specifikke målområder.
IMXP	Alternativt navn til IMRT for at tydeliggøre, der er tale om fotoner (x-rays)
Lette ioner	Ioner med atomnummer 2 – 6 (He – C)
MR	Magnetic Resonance. Metode, som med kraftig magnetfelt og radiofrekvent stråling fremstiller anatomiske og/eller funktionelle billeder af en patient.
MRI	Magnetic Resonance Imaging (se ovenfor)
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy. Metode, hvor man ved hjælp af MR kan undersøge blandt andet biokemiske cellulære forhold.
PET	Positron Emissions Tomografi. Metode ved hjælp af radioaktivt mærket sporstof kan fremstille områder med forhøjet stofskifte, f.eks. en ondartet svulst.
PET/CT	Kombinationsskanner, der både kan udføre CT- og PET-skanning.
Protoner	Brintkerner.
RBE	Relativ Biologisk Effekt.
SPECT	Single Photon Emission CT. Har ligheder med PET, men med andre sporstoffer og mere simpelt udstyr.
Tunge ioner	Ioner med atomnummer højere end 7 (N, kvælstof)
UL	UltraLyd. Diagnostisk metode til undersøgelse af patienter, f.eks. hjerte, bughule m.v.

## KLINISKE ASPEKTER

Strålebehandling af kræftsygdomme har sit udspring i to opdagelser gjort i henholdsvis 1896 og 1898, hvor Wilhelm Conrad Røntgen og ægteparret Marie og Pierre Curie beskrev henholdsvis røntgenstråling og renfremstillede radium, og den stråling det nyopdagede grundstof udsendte.

Strålebehandling har siden den tidlige begyndelse af det 20. århundrede været brugt rutinemæssigt til en lang række kræftsygdomme. Lige siden strålebehandling blev introduceret, har brugen af denne behandlingsmodalitet været stigende. Stigningsakterne er ofte foregået i ryk som konsekvens af den teknologiske udvikling.

Hovedproblemerne ved strålebehandling er at opnå tilstrækkeligt høje doser i dybtliggende svulster uden at skade omkringliggende væv og organer (såkaldte risikoorganer). Indtil 2. verdenskrig var det kun muligt at kurere relativt overfladiske kræftformer, idet det ikke var muligt at opnå tilstrækkelig dosis i dybden uden at påføre risikoorganerne uacceptable bivirkninger. Inden for strålebehandling er der nøje sammenhæng mellem dosis og mulighed for at opnå lokal helbredelse af en svulst. Jo større dosis, det er muligt at give svulsten, jo flere helbredes. Desværre er der en lignende sammenhæng mellem bivirkninger og dosis, således at større doser giver risiko for større bivirkninger. Det gælder således om at finde et passende dosisniveau, hvor der er det mest favorable forhold mellem helbredelse og graden af bivirkninger. Fremkomsten af de såkaldte koboltkanoner og senere de lineære accelerators i kombination med forbedret behandlingsteknikker gjorde, at det blev muligt at øge antallet af helbredte patienter via strålebehandling. Inden for de sidste seks – otte år er der yderligere sket en fordobling i antallet af kræftpatienter, som modtager strålebehandling, og dette skyldes blandt andet en bedre billeddiagnostik, hvor det ved forskellige undersøgelsesteknikker er muligt med stor nøjagtighed at kunne diagnosticere en svulst og dens lokalisering. Dette i kombination med den virtuelle 3- og 4-dimensionale IT-teknologi samt udviklingen af stærkt forbedret dosisplanlægningsudstyr har gjort det muligt at optimere strålebehandlingen betydeligt. Accelerator konstruktionen har ligeledes gennemgået en højteknologisk udvikling, hvor det i dag er muligt at modulere strålingen under selve behandlingen, hvilket har ført til udvikling af såkaldt intensitetsmoduleret strålebehandling (IMRT). Denne teknik har fuldstændig revolutioneret strålebehandlingen, idet det nu er muligt at behandle svulster, som tidligere ikke var tilgængelige for strålebehandling. Dette har betydet, at indikationsområdet for at tilbyde kræftpatienter strålebehandling yderligere er steget. Selvom det er lykkedes at optimere strålebehandlingen som ovenfor omtalt, resterer der stadigvæk et problem med afsætning af stråledosis i omkringliggende væv, og en af ulemperne ved IMRT-behandling er, at et større volumen af patienten modtager en lille dosis strålebehandling. Dette giver risiko for senbivirkninger i form af organskader og stråleinduceret cancer. Et helt specielt problem er børn med cancer, hvor hovedparten i dag helbredes for deres kræftsygdomme, men med betydelige risiko for udvikling af behandlingsinduceret kræft senere i livet, fordi børn er særlig strålefølsomme.

Der eksisterer i dag mulighed for at optimere strålebehandlingen yderligere gennem partikelterapi med f.eks. lette ioner og protoner. Partikel-terapi er ikke noget nyt fænomen og går tilbage til 1950'erne, hvor man gjorde en lang række forsøg på at behandle kræftpatienter med blandt andet neutroner og i 1970'erne og i begyndelsen af 1980'erne blev det endvidere muligt at behandle med negative  $\pi$ -mesoner (pioner).

Allerede i 1946 foreslog Robert R. Wilson fra Harvard i Boston, at der kunne være terapeutiske fordele ved protonbestråling, og i 1954 blev de første behandlinger foretaget på Lawrence Berkeley Laboratory i Californien. Senere fulgte centre i Uppsala, Sverige, Harvard, Massachusetts samt i Moskva. De første behandlingsforløb blev udført på

laboratorier, som primært var designet til forskning, og først i 1990 åbnede man det første medicinske center for partikelbestråling på Linda Loma, University Medical Center i Californien. På Massachusetts General Hospital i Boston åbnede et protoncenter i 2001.

Protonbestråling har andre egenskaber end både elektron- og røntgenstråling, som normalt anvendes i stråleterapi, idet det er muligt at nedsætte dosis til risikoorganer og normalt væv ganske betydeligt (se radiobiologisk og radiofysisk afsnit, hvor dette er mere detaljeret beskrevet). Radiobiologisk har partikelbestråling med lette ioner en hel del egenskaber til fælles med protoner og en række radiobiologiske data viser, at der er betydelig udviklingspotentiale inden for let-ionsbestråling, som kan give yderligere fordele i patientbehandling.

Partikelbestråling har som anført været anvendt klinisk i en lang årrække i forskningscentre, hvor apparaturet i mange tilfælde har været forskningsudstyr, som i perioder også har kunnet anvendes klinisk. Udvikling af den nyeste teknologi med spotskanninger, udvikling af 3D-teknologien inden for billeddannelse og mulighed for at styre partikelbestrålingen ved at indsende kvanter med forskellig energi har revolutioneret behandlingsmulighederne med protoner og lette ioner, og udviklingen har gjort, at man i Amerika, Europa og Asien aktuelt bygger en lang række afdelinger med partikelterapi primært for at behandling kræftpatienter.

Den store fordel ved at anvende proton- eller ion-terapi i stedet for konventionel strålebehandling er, at det er muligt at afsætte hovedparten af energien i et nøje defineret område. Det er således muligt at mindske det strålebehandlede volumen og mindske dosis i normalvæv, som ligger i nærheden af en kræftsvulst. Det er ikke alene muligt at opnå større tumorkontrol gennem partikelbestråling, men samtidig mindske risikoen for senfølger. Senbivirkninger til strålebehandling forekommer fra 12 – 18 måneder efter strålebehandlingen, og der er livslang risiko for alvorlig senbivirkninger. Det må forventes, at antallet af senbivirkninger til strålebehandling vil vokse markant inden for de næste år pga. den stigende succes, man har haft ved moderne strålebehandling til en lang række sygdomme. Bivirkningerne kan være fatale i form af f.eks. hjerte-/kar-dødsfald, lungebivirkninger, skader på syn, nerveskader eller bivirkninger fra mave-tarmkanalen. I andre tilfælde kan bivirkningerne have alvorlig indflydelse på livskvalitet og mulighed for at varetage normale arbejdsfunktioner. Det må forventes, at der er et betydeligt potentiale inden for en række kræftsygdomme for at bedre helbredelsesmulighederne og samtidig nedsætte risikoen for alvorlige bivirkninger.

### ***Kræft hos børn***

I Danmark får mere end 300 børn kræft hvert år. Generelt er svulster hos børn mere følsomme for stråleterapi og kemoterapi end hos voksne. Udviklingen har medført, at omkring 75 % af børn med kræftsvulster kan helbredes. Antallet af leverår efter en strålebehandlingen er således langt større end hos voksne. Risikoen for alvorlige senbivirkninger øges desværre også. Senbivirkningerne kan være leukæmier, stråleinduceret kræft, indlæringsproblemer og demens (ved hjernebestråling), alvorlige muskel, led- og knogleskader samt skader på nyre, lever og tarmsystemet.

De kræftformer, som hyppigst bliver bestrålet hos børn er svulster i centralnervesystemet, bindevævssvulster (sarkomer), knoglekræft og nyrecancer. Generelt vil stort set alle børn have glæde af at få erstattet konventionel fotonbestråling med protonbestråling, idet normalvævsbestråling vil kunne nedsættes til 25 % eller mindre ved anvendelse af proton eller let-ionsbestråling. Det vil således være muligt at minimere risikoen for senbivirkninger ganske betydeligt samtidig med, det er muligt at opnå en større stråledosis til svulsterne, og herved opnå bedre lokalkontrol.

Der sendes i øjeblikket ganske få børn til centre i udlandet til protonbestråling. Dette skyldes primært den manglende kapacitet i verden og dels de store sociale og psykologiske problemer, det giver at sende børnefamilier til behandling i udlandet.

Børn med kræft udgør således en patientgruppe, der med øjeblikkelig virkning vil have gavn af et protonbestrålings anlæg i Danmark. På længere sigt vil der være samfundsøkonomiske besparelser på grund af færre senbivirkninger samtidig med, at man må forvente en øget helbredelsesprocent.

### ***Øjentumorer***

Tumorer i øjet er den kræftform, man på verdensplan har haft størst erfaring med at tilbyde protonbestråling. Det drejer sig hovedsageligt om modermærkekræft (melanomer) i øjenbaggrunden. Der er på verdensplan registreret mere end 10.000 patienter, som har modtaget denne form for behandling, og resultaterne viser, at man kan opnå lokalkontrol hos mere end 95 % af patienterne og bevare synet hos omkring 90 % af patienterne. For mere sjældne tumortyper som retinoblastom har man kunnet opnå tumorkontrol hos alle patienterne samtidig med, at mere end 75 % af patienterne har kunnet bevare synet. Man har ikke med andre behandlingsformer kunnet opnå lignende resultater. Svulster i øjet udgør således en klar gruppe af patienter, som med øjeblikkelig virkning kunne få gavn af protonbestråling. Der sendes omkring 10 – 20 patienter om året til behandling i udlandet, og hovedsageligt til Massachusetts General Hospital – Boston Harvard Cyclotron Laboratory i USA.

### ***Tumorer i centralnervesystemet***

Medulloblastom er en alvorlig type af hjernetumorer, som primært rammer børn og unge. Behandlingen er en kombination af kirurgi, kemoterapi og strålebehandling. Selvom der ofte er tale om en relativ lokaliseret kræftform, vil det hos en stor del af patienterne være svært at opnå lokal kontrol af svulsten, og hovedparten af patienterne vil få betydelige bivirkninger til behandlingen i form af neurologiske komplikationer, hukommelsesproblemer, indlæringsproblemer og tidlig demens. En stor del af børnene vil ligeledes opnå forskellige hormonforstyrrelser, knogleskørhed samt stråleinduceret cancer. Mange af patienterne vil få mindsket deres intelligenskvotient og udvikle høreproblemer. Der er foretaget en lang række beregninger, som viser, at man vil kunne mindske bivirkningerne med en faktor 3 ved at tilbyde denne patientgruppe partikelbestråling. Et mindre studie har vist, at patienter med "low-grade" astrocytomer som modtager protonbestråling mod deres svulster har gennemført behandlingen uden der er konstateret alvorlige senkomplikationer til behandlingen.

Strålebehandling af hjernetumorer hos voksne, er livsforlængende, men kun i meget få tilfælde kan patienter kureres. En stor del af patienterne lever så længe, at de pådrager sig alvorlige bivirkninger til strålebehandlingen og en del hjernetumorer har en lokalisering i hjernen, som umuliggør en effektiv bestråling uden at det forvolder alvorlige hjerneskader. Protonbestråling til en række af disse patienter vil mindske bivirkningerne til behandlingen, og man må forvente, at udvalgte patientgrupper vil have større chance for at opnå tumorkontrol. En række behandlingsresultater med brug af neutroner til patienter med hjernetumorer viste bemærkelsesværdige resultater med henblik på at opnå tumorkontrol. Desværre medførte den anvendte stråleteknik alvorlige, ofte fatale komplikationer, hvorfor man de fleste steder opgav denne behandlingsform. Teoretisk er det muligt at proton- og i højere grad letionsbestråling kan bedre behandlingsresultaterne.

Chondrosarkomer og cordomer i hjernen er en relativ sjælden kræftform, som er meget vanskelig at behandle kirurgisk. Disse kræftformer er meget lidt strålefølsomme over for konventionel fotonbestråling.

I en række lande tilbydes disse tumorgrupper protonbestråling som standard, idet der kan opnås lokal tumorkontrol i mere end 65 % af tilfældene. Man har ikke med nogen andre behandlingsmodaliteter kunnet opnå en lige så høj grad af tumorkontrol og helbredelse.

### **Hoved-halscancer**

Kræftsvulster i hoved-hals-området udgår hyppigst fra de øvre luft- og spiseveje, det vil sige mundhule, næse, bihuler, svælg og strube, samt fra de spytkirtler der findes i relation hertil. Der er i Danmark ca. 1.000 nye tilfælde om året. Disse svulster holder sig længe lokalt i området, det vil sige på det sted, hvorfra de er udgået, samt i de nærliggende lymfeknuder på halsen, hvor der ofte findes spredning (metastaser). Derimod ses spredning til organer andre steder i kroppen relativt sjældent og på et sent tidspunkt. Kræftsvulster i hoved-hals-området kan derfor ofte helbredes med kirurgi og/eller strålebehandling.

Strålebehandling af svulster i dette område er teknisk vanskelig. Det er nødvendigt at nå op på en høj stråledosis for at opnå helbredelse, helst via en dosis på op mod 70 Gy. Imidlertid er de anatomiske forhold i området meget komplicerede, og mange kritiske organer ligger meget tæt på de hyppigste svulstområder. Det drejer sig om hjerne, øjne, synsnerver, indre øre og rygmarv, som ikke tåler de høje stråledoser. Det er derfor teknisk vanskeligt at ramme alt svulstvæv med en tilstrækkelig høj stråledosis uden at risikere endog meget alvorlige senfølger på de kritiske normale væv.

Strålebehandlingen af svulster i hoved-hals-området udføres i dag med megavolt røntgenstråling, såkaldt fotonbestråling. Teknikken hertil er forbedret inden for de seneste år fra simple felter (oftest et felt ind fra hver side) til mere avancerede teknikker som tredimensional konform strålebehandling og senest intensitetsmoduleret strålebehandling. Med disse teknikker er det blevet muligt at forme det område inde i patienten, som får den høje stråledosis, så det passer relativt nøjagtigt til svulstområdet. Herved er det blevet muligt at ramme svulsterne meget præcist og samtidig kun at give relativt lave doser til de omgivende normale væv. Ved de fleste af de mere fremskredne kræftsvulster i hoved-hals-området giver disse nye teknikker, specielt intensitetsmoduleret strålebehandling, betydelig bedre strålebehandling end hvad der tidligere var muligt. På Rigshospitalet behandles nu 30-40 % af alle patienter med kræft i hoved-hals-området med intensitetsmoduleret strålebehandling, og de resterende oftest med tredimensional konform teknik.

Megavolt røntgenstråling, som anvendes ved de nuværende behandlinger, har imidlertid visse ulemper. Røntgenstrålingen vil altid passere hele vejen igennem patienten. Det betyder for det første, at der er en grænse for hvor stejl en dosisgradient kan blive, det vil sige der er grænser for hvor lav dosis kan blive lige i nærheden af svulstvævet. Dette er et problem ved svulster, hvor meget kritiske organer, specielt nervevæv, ligger meget tæt på. For det andet betyder det, at man for at opnå dækning af uregelmæssige svulstområder er nødsaget til at stråle ind fra mange forskellige retninger, typisk 7-9 forskellige indstrålingsvinkler. Dette medfører at der kommer stråling, om end ikke i så høj dosis, til et meget stort område inde i patienten, et område, hvor der ikke er svulstvæv og hvor strålingen derfor ikke gør nogen gavn.

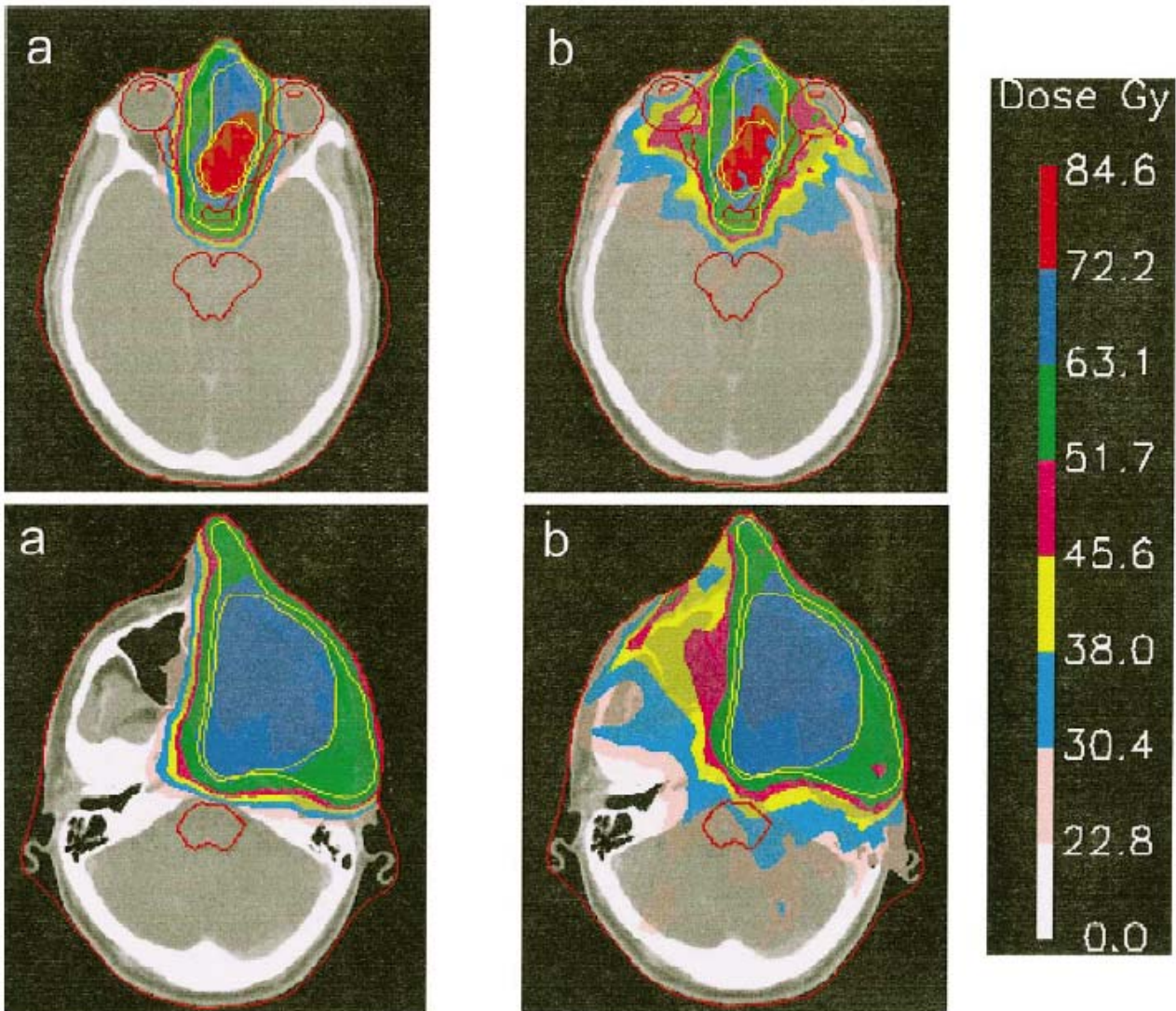
Protonbestråling har to store fordele for patientbehandling:

For det første kan man opnå meget stejle dosisgradienter, det vil sige man kan opnå en høj dosis i svulstvævet selv om det ligger meget tæt på meget følsomt normalvæv. Denne egenskab er i særlig grad en fordel i hoved-hals-området, hvor det som ovenfor anført kan være vanskeligt eller endog umuligt, selv med den nyeste avancerede røntgenstrålingsteknik, at undgå at ramme kritiske normale væv. Den forbedrede dosisfordeling ved protonstråling frem for fotonbestråling er vist i flere videnskabelige artikler.

For det andet kan man med protonbestråling i mange tilfælde reducere antallet af felter. Herved vil det område af normalt væv som får (om end relativt lav) stråledosis yderligere formindskes meget væsentligt. Dette forhold er af stor betydning for risikoen for senfølger, specielt risikoen for at udvikle en kræftsvulst i det bestrålede område. Jo større område af normalt væv, der har fået stråledosis, jo større er risikoen for at der opstår en kræftsvulst, oftest 10-15 år senere. Risikoen for disse såkaldte sekundære tumorer er naturligvis mere alvorlig jo yngre patienten er på det tidspunkt, hvor strålebehandlingen gives. Specielt hos børn og unge er der god grund til at foretrække protonbestråling af komplicerede svulster i hoved-hals-området frem for intensitetsmoduleret røntgenstråling, netop for at mindske risikoen for en ny kræftsvulst senere i livet .

Ud over de ovenfor nævnte almindelige former for kræft i hoved-hals-området findes der også sjældnere svulstformer, som er beliggende i kraniets bund eller i meget tæt relation til rygmarven i halsen. Det drejer sig om svulstformer som chordom, chondrosarkom eller andre former for sarkomer. Disse svulster er det oftest umuligt at behandle selv med avanceret røntgenbestråling. *Her er der dokumentation for at protonbestråling har gjort det muligt at helbrede disse ellers uhelbredelige patienter.*

På nedenstående figur ses dosisfordelingen ved strålebehandling af en svulst i bihulen, til venstre med protonbestråling, til højre med intensitetsmoduleret røntgenstråling – den bedste konventionelle behandlingsteknik. Som det fremgår, er der langt mindre medbestråling af de normale væv uden for svulstområdet, hvis der anvendes protonbestråling frem for intensitetsmoduleret røntgenstråling.



## **Lungekræft**

Lungekræft rammer ca 4000 personer årligt i Danmark og udgør den største gruppe af kræft. Sygdommen inddeles i to hovedtyper småcellet og ikke-småcellet lungekræft.

### Småcellet lungecancer

Standardbehandlingen af lokaliseret småcellet lungecancer er i dag konkomitant kemoterapi og strålebehandling. Problemerne med strålebehandling af denne sygdom er, at patienterne ofte har relativ dårlig lungefunktion grundet et større langvarigt tobaksforbrug. Strålebehandling, som gives på relativ store felter medfører, at en stor del af både den raske og syge lunge får en stor stråledosis, som yderligere kompromitterer lungefunktionen. Foruden medbestråling af rask lungevæv er bestråling af hjerte, spiserør og rygmarven et problem. Protonbestråling vil kunne nedsætte dosis i de kritiske organer og dermed medføre færre bivirkninger for patienten. Selvom småcellet lungecancer regnes for at være strålefølsom, er man nødt til at give doser på mere end 60 Gy til tumorområdet for at få lokal tumorkontrol og selv, hvor dette lykkes, får en stor del af patienterne recidiv inden for strålebehandlet område. Partikelbestråling vil øge mulighederne for at medbestråle rask væv og øge tumordosis.

### Ikke-småcellet lungecancer

Problematikken med strålebehandling af ikke-småcellet lungecancer er den samme som ved småcellet lungecancer, blot kræves der endnu højere dosis for at opnå tumorkontrol. En del

af patienterne har loco-regional sygdom, hvor kirurgisk behandling ikke er mulig. Protonbestråling har teoretisk mulighed for at give en bedre behandling med færre bivirkninger. Der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser, som viser, at proton- eller ionbestråling er bedre end konventionel strålebehandling til denne tumortype, men teoretiske beregninger og radiobiologiske overvejelser og hidtidige erfaringer gjort på PSI og i Schiba i Japan indikerer, at en del af lungecancerpatienterne vil kunne nyde godt af protonterapi.

### ***Brystkræft***

Brystkræft er den kræftsygdom, hvor flest patienter modtager strålebehandling. Der er ca. 4.000 nye tilfælde om året i Danmark og ca. halvdelen af disse får efterfølgende strålebehandling. Strålebehandlingen mindsker risikoen for at få lokalt tilbagefald og bedre patientens overlevelsesmuligheder. Man har ofte fejlagtigt opfattet brystkræft som en sygdom, der er relativ nem at strålebehandle. Hvis brystkræftpatienter skal modtage en optimal strålebehandling, er dette imidlertid ikke tilfældet, idet brystets anatomiske lokalisation gør det meget vanskeligt at strålebehandle uden at medbestråle et større lungevolumen og for svulster i venstre bryst er der risiko for at give store stråledoser til koronarkarrene. En simpel tangentiell strålebehandling af brystet medfører betydelig risiko for lungefibrose og risiko for hjerteskader. Flere undersøgelser har vist, at den positive overlevelseseffekt, som man kan opnå ved strålebehandling, tabes i bivirkninger, hvis strålebehandlingen ikke er optimal.

Der arbejdes i øjeblikket med en lang række teknikker for at bedre behandlingen, bl.a. ved respirationstilpasset strålebehandling, hvor strålebehandlingen kun gives, når mindst muligt af hjertet og koronarkar er inkluderet i strålefeltet. Da der er tale om en patientgruppe, hvor hovedparten lever længe efter behandling af deres kræftsygdom er det vigtigt, at denne patientgruppe modtager en optimal strålebehandling for at undgå alvorlige eller fatale bivirkninger.

Der er foretaget en lang række beregninger af, at man med partikelterapi kan nedsætte dosis til både bryst og koronarkar samt lungedosis, og det skulle herigennem være muligt at mindske langtidsvirkninger til strålebehandling betydeligt. Anatomien nødvendiggør ofte, at man er nødt til at medbestråle en lille del af det modsidige bryst, hvilket øger risikoen for stråleinduceret cancer i dette. Protonbestråling skulle teoretisk nedsætte muligheden for udviklingen af sekundær brystkræft i modsidige bryst samt sekundær lungecancer.

### ***Prostatakræft (kræft i blærehalskirtlen)***

Der registreres mere end 2000 ny tilfælde om året. Prostatakræft vil inden for få år være den hyppigste kræftform hos mænd og i flere vestlige lande er prostatacancer den hyppigst strålebehandlede kræftform hos mænd. Ved de små stadier af prostatakræft synes kirurgi og strålebehandling at være ligeværdige behandlingsmodaliteter, hvorimod strålebehandling er den eneste kurative behandlingsmulighed af de større tumorer. Strålebehandling af prostatakræft er en vanskelig opgave, idet der kræves relativt høje doser for at opnå, at patienten kureres. En lang række undersøgelser har vist, at man skal op på doser mellem 76 – 80 Gy eller måske højere for at opnå tumorkontrol. Omliggende organer som endetarm og blære tåler i langt mindre grad end prostata så høje stråledoser. Mere konventionel radioterapi har således medført betydelige strålebivirkninger hos patienterne. Et yderligere problem er, at prostata er et meget bevægeligt organ, som ligger forskelligt fra gang til gang patienten modtager strålebehandling.

IMRT-teknikker har muliggjort, at de omkringliggende organer kan skånes. På grund af prostatas bevægelighed er det nødvendigt at have avanceret positioneringsudstyr, som

sikrer, at prostata er præcist i feltet ved hver behandling. Dette kan kun lade sig gøre ved at anvende såkaldte imaging guided teknikker, hvor man inden hver behandling nøjagtigt kan bestemme positionen af prostata.

Der er på verdensplan udført en række fase I og II studier med protonbestråling af prostata, som har vist, at det er muligt at nedsætte bestråling af risikoorganerne og samtidig øge dosis i prostata. Undersøgelserne har endvidere vist, at man kan opnå lokal tumorkontrol hos næsten alle patienter i små stadier.

Prostatacancer hører således til blandt de kræftformer, hvor protonbestråling kan komme til at spille en stor rolle, da det drejer sig om patientgrupper med et langt livsforløb efter diagnose af deres kræftsygdom. Prostatacancer er således en kræftform, hvor der er et potentiale for at forbedre behandlingsresultaterne og mindske bivirkningerne ved at tilbyde partikelterapi.

### ***Bindevævstumorer (sarkomer)***

Omkring 200 udvikler årligt sarkomer. Primær behandling af sarkomer er kirurgi. Hvis helbredelse skal opnås er den kirurgiske behandling normalt ret omfattende med fjernelse af hele det compartment, hvor svulsten er placeret. Dette kan medføre betydeligt funktionstab f.eks., hvis svulsten er lokaliseret til arme eller ben og medførte ofte amputation. Svulsten kan endvidere være lokaliseret på en sådan måde, at radikal kirurgi ikke er muligt pga. indvækst i andre vitale organer. Strålebehandling kan være et alternativ, og i de senere år har man mindsket kirurgiernes omfang, specielt på ekstremiteter og i stedet suppleret med strålebehandling mod hele det område hvor svulsten har siddet og suppleret med et boost mod tumorområdet. Boostet kan evt. gives som brachyterapi (lokal strålebehandling). Dette har medført, at behandlingen er blevet langt mere skånsomt og har sparet patienterne for funktionstab eller amputationer. Strålebehandling medfører imidlertid, at det meste af muskulaturen på begge ekstremiteter medbestråles med risiko for senbivirkninger. Strålebehandling i abdomen er ofte ikke gennemførlig med konventionel teknik, idet det ikke er muligt at opnå tilstrækkelig høj dosis for at helbrede patienten.

Protonterapi har vist sig særdeles effektivt overfor chondrosarkomer og chordomer, og man må forvente, at protonterapi kan bedre behandlingsresultaterne i en række udvalgte tilfælde, ligesom det formentlig vil være muligt at mindske bivirkningerne. Der er tale om kræftformer, hvor partikelterapi kan bedre behandlingen væsentligt og nedsætte bivirkningerne til strålebehandling.

### ***Gynækologisk cancer***

#### Livmoderhalskræft (cervixcancer).

Omkring 400 kvinder pådrager sig årligt livmoderhalskræft. Hos ca. halvdelen af patienter med invasiv livmoderhalskræft er den eneste mulighed for at kurere patienten strålebehandling og kemoterapi. En stor del af de avancerede stadier har spredning til lymfeknuder i bækkenet og 15 – 20 % af patienterne har ligeledes spredning til lymfeknuder langs rygsøjlen. Klassisk konventionel strålebehandling er yderst toksisk, hvis man skal opnå helbredelse hos disse patienter. IMRT-teknikken har muliggjort, at en sådan behandling kan gennemføres og 20 – 30 % af disse patienter kan helbredes ved kombination af stråleterapi og kemoterapi. Behandlingen kompliceres af risikoorganer som nyrer, lever og rygmarvskanalen samt store dele af tarmsystemet. Beregninger viser, at strålebehandling med protoner kan mindske stråledosis til risikoorganer meget betydeligt. Der er således et

stort potentiale for udvikling af bedre behandlingsteknikker, således at flere patienter kureres med færre bivirkninger.

### ***Antal patienter til partikelterapi***

Man har i en række lande gennemført beregninger af antallet af patienter, som umiddelbart kunne have gavn af protonbestråling. Beregninger fra Sverige, Østrig, Italien, Frankrig, Belgien og Tyskland kommer stort set frem til samme resultat, nemlig at ca. 15-20 % af de patienter, man tilbyder strålebehandling i dag, kunne have gavn af partikelbestråling. Omregnet til danske forhold svarer dette til, at et sted mellem 1000 og 2000 kræftpatienter umiddelbart kan få gavn af protonbestråling i forhold til konventionel strålebehandling. Yderligere ville der være mulighed for at gennemføre en lang række undersøgelser ved forskellige kræftformer, og man må forvente, at behovet for protonbestråling kan vokse betydeligt inden for den nærmeste årrække.

Ved etablering af et partikeltherapianlæg i Danmark vil man således fra første dag, anlægget kan tages i brug, have en stor gruppe af patienter, der kan få gavn af denne behandling.

### ***Referencer***

Goodman C. Literature searching and evidence interpretation for assessing health care practices. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Norstedts, Stockholm 1993; pp 81. SPTC Huvudrapport 031015 12

Sisterson J. World-wide charged particle patient totals January 2003. *Particles* 2003; 31: 10.

Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 867-880.

Noel G, Habrand JL, Mammar H, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 392-398.

Desch CE, Benson III AB, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312- 1321.

Glimelius B, Isacson U, Blomquist E, et al. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncol* 1999; 38: 137-145.

Fowler JF. What can we expect from dose escalation using proton beams? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: S10-15.

Turesson I, Johansson K-A, Mattsson M. The potential of proton and light ion beams in radiotherapy. *Acta Oncol* 2003; 42: 107-114.

Weyrather WK, Debus J. Particle beams for cancer therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: S23-28.

Oelfke U, Bortfeld T. Intensity modulated radiotherapy with charged particle beams: studies of inverse treatment planning for rotation therapy. *Med Phys* 2000; 27: 1246-1257.

Möller TR, Einhorn N, Lindholm C, et al. Radiotherapy techniques in current use in Sweden. *Acta Oncol* 2003; 42:376-386.

Andersen AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978;17: 475 – 484.

Burger PC: Malignant astrocytic neoplasms: classification, pathologic anatomy and response to treatment. *Sem. Oncol.* 1986;13: 16 - 26.

- Curran WJ, Scott CB, Horton JC et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Ca Inst* 1993;85:704 – 710.
- Hochberg, FH and Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30: 907- 911.
- Kristiansen K, Hagen S, Kollevold et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of bleomycin on survival time. *Cancer* 1981;47: 649 – 652.
- Salazar, O.M., Rubin, P., M.L., and Pizzutiello, R.: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: Final report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1979;5:1733 - 1740.
- Sandberg-Wollheim MS, Malmström P, Strömblad L-G, et al. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer* 1991;68:22 – 29.
- Walker, M.D., Strike, T.A. and Sheline, G.E.: An analysis of dose-effect relation ship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1979;5:1725- 1731.
- Hess C.F., Schaaf J.C., Kortmann R.D. et al. Malignant glioma: patterns of failure following individual tailored limited volume irradiation. *RadiotherOncol* 1994;30:146 – 149.
- Liang BC and Weil M: Locoregional approaches to therapy with gliomas as the paradigm. *Curr Opin Oncol* 1998;10:201 – 206.
- Berg G, Blomquist E, Cavallin-Ståhl E. A systemic overview of radiation therapy effects in brain tumours. *Acta Oncol* 2003;42:582-588.
- Bigner DD, Brown MT, Freidman AH, et al: Iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 treatment of patients with recurrent malignant gliomas: phase I trial result. *J. Clin. Oncol* 1998;16: 2202-2212.
- Gutin, P.H., Leibel, S.A., Wara, W.M., et al. Recurrent malignant gliomas: survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. *J. Neurosurg* 1987;67:864 – 873.
- Riva P, Franceschi G , Arista A , et al: Local application of antibodies in the treatment of high grade malignant gliomas. A six-year clinical experience. *Cancer Supplement* 1997;80: 2733 – 2742.
- Scharfen, C.O., Sneed, P.K., Wara, W.M. et al.: High activity Iodine-125 Interstitial implant for gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1992;24:583-591.
- Blomquist E. and Carlsson J.: Strategy for planned radiotherapy of malignant gliomas. Postoperative treatments with high dose proton irradiation and tumor seeking radionuclides. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys* 1991;22:259-263.
- Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt ray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999;91: 251 – 260.
- Castro JR, Saunders WM, Austin-Seymour MM, et al. A phase I-II trial of heavy charged particle irradiation of malignant glioma of the brain: a Northern California Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1795-800.
- Castro JR, Phillips TL, Prados M, et al. Neon heavy charged particle radiotherapy of glioblastoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:257-61.
- Morris GM, Micca PL, Rezvani M, et al. Boron neutron capture therapy: effects of split dose and overall treatment time. *J Neurooncol* 2001;52:101-10.
- Blomquist E., Åström G et al.: The effect of radiotherapy with a combination of photons and protons in patients with malignant gliomas. A study at the The Svedberg Laboratory. In manuscript 2003.
- Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ et al. Mapping of brain tumor metabolism with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992;185: 675 – 686.

- Kjaer L, Thomsen C, Gjerris F, Mosdal B and Henriksen O.. Tissue characterization of intracranial tumours by MR imaging. *Acta Radiol* 1991;32:498 – 504.
- Tovi M, Lilja A, Bergström M, et al. Delineation of gliomas with magnetic resonance Gd- DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography. *Acta Radiol* 1990;31:417 – 429.
- Negendank W. Studies of human brain tumors by MRS: a review. *Nucl. Magn. Reson Biomed* 1992;5:305 – 324.
- Huncharek M. Meta-analytic re-evaluation of misonidazole in the treatment of high grade astrocytoma. *Anticancer Res* 1998,18:1935-1939.
- Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Mar 15;55(4):867- 80.
- Egger E, Zografos L, Munkel G: Proton beam irradiation of Choroidal melanoma: Technique and Results. In: Brady LW, Heilmann H-P, Molls M (eds) *Radiation therapy of Intraocular and Orbital Tumors*. Second revised edition, Springer Verlag, Berlin, 67 – 80. 2002.
- Goitein M and Miller T: Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 10: 275 – 283, 1983.
- 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;100:43-8; discussion 48-9.
- Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM et al: Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 553 – 558, 1988.
- Naeser P, Blomquist E, Montelius A, Thoumas K.Å. Proton irradiation of malignant uveal melanoma. A five year follow-up of patients treated in Uppsala, Sweden. *Uppsala J Med Sci* 1998;103:203 - 210.
- Nag S, Quivey JM, Early JD, et al. The American brachytherapy society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:544-55.
- al Mefty O, Berby LA: Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg* 1997;86: 287 – 295.
- Kondziolka D, Lunsford LD and Flickinger JC. The Role of Radiosurgery in the Management of Chordoma and Chondrosarcoma of the Cranial Base. *Neurosurg* 1991;29: 38 – 46.
- 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;52:1017-24.
- Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999 ;175, Suppl 2:57-63.
- Schulz-Ertner D, Haberer T, Jakel O, et al. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:36-42.
- Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, et al: Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *J. Neurosurg* 1992;56:377 – 385.
- Austin JP, Urie MM, Cardenosa G and Munzenrider JE. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of the skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:439 – 565.
- Debus J, Haberer H, Schult-Ertner D, et al. Bestrahlung von Schädelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI. Erste klinische Ergebnisse und zukünftige Perspektiven. *Strahlenther Onkol* 2000;176:211 – 216.
- Berson AM, Castro JR, Petti P et al. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of the skull and cervical spine: The Lawrence Berkeley Laboratory Experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:559 – 565.
- Loeffler JS Larsson DA, Shrieve DC et al. Radiosurgery for the treatment of intracranial lesions. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg A (eds) *Important advances in oncology*. Lippincott, Philadelphia 141 – 156. 1995.

- McCord MW, Buatti J, Fennel EM et al Radiotherapy for pituitary adenoma: longterm outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 437 – 444, 1997.
- Grigsby PW, Stokes S, Marks JE et al. Prognostic factors and results of radiotherapy alone in the management of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 1103 – 1110, 1988.
- Kjellberg RN, Shintani A, Franz AG Proton beam therapy for acromegaly. *N Engl J Med* 278: 689 – 895, 1968.
- Minakova Y, Kerpatorskaya LY, Lyass FM. Proton beam therapy for pituitary adenomas. *Med Radial (Moscow)* 1983; 28: 7 – 13.
- Levy RP; Fabricant JL, Lyman JT et al Clinical results of stereotactic heavy-charged particle radiosurgery of the pituitary gland. In: Steiner et al (ed.) *Radiosurgery: baseline and trends*. Raven Press, New York. 1992.
- Rachlin JR, Etiology and biology of meningiomas, in Al-Mefty O (ed):. *Meningiomas*. New York: Raven Press, 1991: 27-35.
- Becks JWF, The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery. *Acta Neurochir*, 1988. 95: 3-5.
- Jääskeläinen J, Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningiomas: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. *Surg Neurol*, 1986. 26: 461-469.
- Mirimanoff RO, Meningiomas: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurgery*, 1985. 62: 18-24.
- Sepehrnia A, Management of intracavernous tumors : a 11-year experience. *Acta Neurochir Suppl*, 1991. 53: 122-126.
- Bakay RA, Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain tumors. *Clin Neurosurg*, 1992. 39: 292-313.
- Duma CM, Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery*, 1993. 32(5): 699-704.
- Ganz JC, The results of the Gamma knife surgery of meningiomas related to size of tumor and dose. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1993. 61(Suppl 1): 23-29.
- Goldsmith BJ, Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas - a retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg*, 1994. 80: 195-201.
- Helenowski TK, Role of the Gamma knife in the treatment of large lesions. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1993. 61(Suppl 1): 103-115.
- Kondziolka D, Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg*, 1991. 74: 552-559.
- Lunsford LD, Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? *J Neurosurg*, 1994. 80: 187-190.
- Miralbell, R., et al., The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol*, 1992. 13:157-64.
- Valentino V, The results of radiosurgical management of 72 middle fossa meningioma. *Acta Neurochir (Wien)*, 1993. 122(1-2): p. 60-70.
- Gudjonsson O, Blomquist E, Nyberg G, et al. Stereotactic irradiation of skull base meningiomas with high-energy protons, *Acta Neurochir (Wien)* 1999. 141: 933 – 940.
- Gudjonsson O, Blomquist E, Lilja A., Ericson H., Bergström M, and Nyberg G. Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation on meningiomas by means of <sup>11</sup>C- L- methionine PET. *Eur J Nucl Med* 200. 27: 1793 – 1799.
- Crawford PM, West CR, Chadwick DM: Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in inoperable patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1986;49:1 - 10.

- Spetzler RF, Hargraves RW, Mc Cormick PW, et al: Relationship of perfusion pressure and size to risk of haemorrhage from arterio-venous malformations. *J Neurosurg* 1992; 76: 918 - 923.
- Pellettieri L, Carlsson CA, Grevsten S., et al: Surgical versus Conservative treatment of Intracranial Arteriovenous malformations. A study in surgical decision-making. *Acta Neurochirurgica. Suppl 29*. Springer-Verlag, Wien, New York, 1980.
- Ogilvy CS: Radiation therapy for arteriovenous malformations: A review. *Neurosurg* 1990; 26: 725 - 735.
- Wolkov HB, Bagshaw M: Conventional radiation therapy in the management of arteriovenous malformations of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15: 1461 – 1464.
- Guo WY, Wikholm G., Karlsson B., et al. Combined embolization and gamma knife radiosurgery for central venous arteriovenous malformations. *Acta Radiol* 1993;34:600-606.
- Karlsson B, Lindquist B and Steiner L.: Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997;40:425 – 430.
- Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:833 - 840.
- Levy RP, Schulte RW, Slater JD, et al. Stereotactic radiosurgery--the role of charged particles. *Acta Oncol* 1999;38:165-9.
- Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, et al: Stereotactic heavy-charged-particle Braggpeak radiation for intracranial arterio-venous malformations of the brain. *N Engl J Med* 1990; 323: 96 – 101.
- Silander H. Carlsson, L. Pellettieri, P. et al: Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurokir* 2003, in press.
- Wigg DR: A radiobiological basis for the treatment of arteriovenous malformations. *Acta Oncol* 38: Suppl. 14, 1999.
- Wigg DR: Is there a role for fractionated radiotherapy in the treatment of arteriovenous malformations? *Acta Oncol* 1999;38,9: 979 – 986.
- Gustavsson G, Langmark F, Pihkala U et al. Childhood Cancer in the Nordic Countries. Report on Epidemiologic and Therapeutic Results from Registries and Working Groups. NOPHO Annual Meeting Gothenburg, May 1999.
- Ericsson JI, Karnstrom L, Mattsson B. Childhood cancer in Sweden, 1958-1974. Incidence and mortality. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:425-432.
- Hakulinen T, Andersen A, Malker B et al. Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 1986;288:1-151.
- Hjalmars U, Gustavsson G. Higher risk for acute lymphoblastic leukemia in Swedish population centres 1973-94. *Swedish Child Leukaemia. Br J Cancer* 1999;79:30-33.
- Smith MA, Freidlin B, Ries LA et al. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992: a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer* 1999;88:2077-2090.
- Adami HO, Glimelius B, Soren P et al. Trends in childhood and adolescent cancer survival in Sweden 1960 through 1984. *Acta Oncol* 1992;31:1-10.
- Voûte PA, Kalifa C, Barrett A. Cancer in Children. Clinical Management Oxford, Textbook of Oncology, 4th Ed, (year?) pp10-12.
- Hammond GD: Keynote address: The cure of childhood cancers. *Cancer* 1986;58(suppl):407-413, 1986.
- Taylor RE. Cancer in children: radiotherapeutic approaches. *Br Med Bull* 1996;52:873-876.

Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol* 1984;2:317-323.

Perthes G: Über den Einfluss der Roentgen strahlen auf epitheliale gewebe, insbesondere auf das Carcinom. *Archne für Klinische Chirurgie* 1903;79:955-1000.

Desjardins AU. Osteogenic tumor: Growth injury of bone and muscular atrophy following therapeutic irradiation. *Radiology* 1930;14:296-308.

Stevens RH. Retardation of bone growth following roentgen irradiation of an extensive nevocarcinoma of the skin in a infant four months of age. *Radiology* 1935;25:538-554.

Miralbell R, Bieri S, Mermillod B et al. Renal toxicity after allogenic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1996;14:579-585.

Paulino AC, Wen BC, Brown CK et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms´ tumor. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 2000;15;46:1239-1246.

Adan L, trivin C and Sainte-Rose C et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood-factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5245-51.

Spoudeas HA, Chamandari E, Brook CG. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity after cranial irradiation for chilhood posterior fossa tumours. *Med pediater Oncol* 2003;40:224-229.

Hancock S, Cox R, McDougall I. Thyroid disease after treatment of Hodgkin´s disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.

Bhatia S, Ramsay N, Bantle J, et al. Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin´s disease in childhood. *Oncologist* 1996;1:62-67.

Hancock SL, Donaldson S, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin´s disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993;11:1208-1215.

Constine L, Schwartz R, Savage D et al. Cardiac function, perfusion and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin´s disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:897-906.

Jakachi R, Goldwein J, Larsen R et al. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:1033-1038.

Muller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Gobel B et al. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. *Eur J Pediatr* 1996;155:763-769.

Relander T, Cavallin-Ståhl E, Garwics S et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:52-63.

Meadows AT, Massari DJ, Fergusson J et al. Decline in IQ score and cognitive dysfunction in children with ALL treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981;1015-1018.

Jannoun L, Bloom HJG. Long-term psychological effects in children treated for intracranial tumours. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 1990;18:747-753.

Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:431-435.

Metaayer C, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin´s disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000;18:2435-2443.

Kaldor JM, Day NE, Band P et al. Second malignancies following testicular cancer ovarian cancer and Hodgkin´s disease: An international collaborative study among cancer registries. *Int J Cancer* 1987;39:571-585.

Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin´s Disease: A population-based evaluation over 25 Years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-3494.

Moppet J, Oakhill A och Duncan A. Second malignancies in children: the usual suspects? *Eur J Rad* 2001;38:235-248.

Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE et al. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:577-581.

Hug EB, Sweeney RA, Nurre Pm et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Biol Phys* 2002;15;52:1017-1024.

Fuss M, Hug EB, Schafer RA et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1117-1126.

Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenter Onkol* 2002;178:10-17.

Hug EB, Nevinny-Stickel M och Fuss M. Conformal proton radiation treatment for retroperitoneal neuroblastoma: introduction of a novel technique. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:36-41.

Isacsson U, Hagberg H, Johansson K-A. Potential advantages of protons over conventional radiation beams for paraspinal tumours. *Radiother Oncol* 1997;45:63-70.

Lin R, Hug E, Schaefer R et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 200;48:1219-1226.

Fuss M, Poljanc K, Miller DW et al. Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values. *Int J Cancer* 2000;90:351-358.

Mirabell R, Lomax A Cella L et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:824-829.

Taylor R E. Proton radiotherapy for paediatric tumours: potential areas for clinical research. *Clin Oncol* 2003;15:32-36.

Personlig kommunikation med Mats Talbäck, Epidemiologiskt centrum, Cancerregistret, Socialstyrelsen, 106 30 Stockholm.

Deuttsch M. Medulloblastoma: staging and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1103-1107.

Boyett J, Seltzer P, Finlay J et al. Progression free survival (PFS) and risk factors for primitive neuroectodermal tumours (PNET) of the posterior fossa (PF) Medulloblastoma in children: report of the children's Cancer group (CCG) randomized trial CCG-921. *Proc ASCO* 1995;14:147.

Packer RJ, Sutton LN, Elterman R et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81(5):690-698.

Magnani C, Aareleid T, Viscomi S et al. Variation in survival of children with central nervous system (CNS) malignancies diagnosed in Europe between 1978 and 1992: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001;37(6):711-721.

Packer RJ, Cogen P, Vezina G et al. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-oncol* 1999;1(3):232-50.

Merchant T, Ming-Hsien W, Haida T et al. Medulloblastoma: long-term results for patients treated with definitive radiation therapy during the computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(1):29-35.

Paterson R. The treatment of malignant disease by radium and x-rays being a practice of radiotherapy. London: Edward Arnold & Co., 1948.

Mulhern RK, Hancock J Fairclough D et al. Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(3):181-91.

Lannering B, Marky I, Lundberg A. Long term sequelae after pediatric brain tumors, their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol.* 1990;18:304-310.

Meadows AT, Massari DJ, Fergusson J et al. Decline in IQ score and cognitive dysfunction in children with ALL treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981;1015-1018.

Jannoun L, Bloom HJG. Long-term psychological effects in children treated for intracranial tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:747-753.

Adan L, trivin C and Sainte-Rose C et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood-factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5245-51.

Gurney J, kadan-Lottick N, Packer R et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer.* 2003;97(3):663-67.

Jakachi R, Goldwein J, Larsen R et al. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:1033-1038.

McHaney V, Kovnar E, Meyer W et al Effects of radiation therapy and chemotherapy on hearing. In: Green, D. M., D'Angio G.J. eds. *Late effects of treatment for childhood cancer.* 1st ed. New york, NY: Wiley Liss; 1992:7-10.

Schell M, McHaney V, green A et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1989;7:754-760.

Fukunaga-Johnson N, Sandler H, Marsh R et al. The use of 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):77-82.

Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(7):431-435.

Probert J, Parker B. The effects on radiationtherapy on bone growth. *Radiol* 1975;114:155-162.

Lin R, Hug E, Schafer R et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with threee-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):1219-1226.

Wambersie A, Gregorie V och Brucher J-M. Potential clinical gain of proton (and heavy ion) beams for brain tumors in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):275-286.

Miralbell R, Lomax A och Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):805-811.

Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud M, Carrie C. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: Reduction of the supratentorial target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 477-484.

Archambeau J, Slater JD, Slater JM. Role for proton beam irradiation in treatment of pediatric CNS malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2)287-294.

Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(3):238-49.

Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):65-74.

Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92(11):2892-7.

Suit H, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Blitzer P, Gragoudas E, et al. Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(12):2199-205.

Bhattacharyya N, Thornton AF, Joseph MP, Goodman ML, Amrein PC. Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation. Results in 9 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(1):34-40.

Slater JM, Slater JD, Archambeau JO. Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):311-9.

Brady LW, Markoe AM, Micaily B, Fisher SA, Lamm FR. Innovative techniques in radiation oncology. Clinical research programs to improve local and regional control in cancer. *Cancer* 1990;65(3 Suppl):610-24.

Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;51(3):257-71.

Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol* 2003;66(1):11-8.

Cozzi L, Fogliata A. IMRT in the treatment of head and neck cancer: is the present already the future? *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2(3):297-308.

Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2001;61(3):287-97.

Miralbell R, Cella L, Weber D, Lomax A. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1111-9.

Brown AP, Urie MM, Chisin R, Suit HD. Proton therapy for carcinoma of the nasopharynx: a study in comparative treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(6):1607-14.

Suit HD, Becht J, Leong J, Stracher M, Wood WC, Verhey L, et al. Potential for improvement in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(4):777-86.

Krengli M, Liebsch NJ, Hug EB, Orecchia R. Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori* 1998;84(2):209-16.

Suit HD. Protons to replace photons in external beam radiation therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(1):S29-31.

Svensson H, Möller TR. Developments in radiotherapy. *Acta Oncol* 2003;42:430-442.

Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):623-8.

Koyama S, Tsujii H, Yokota H, Hotta S, Miyo Y, Fukutomi H, et al. Proton beam therapy for patients with esophageal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1994;24(3):144-53.

Tsunemoto H, Ishikawa T, Morita S, Kitagawa T, Tsujii H. Indications of particle radiation therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):321-4.

Isacsson U, Lennernas B, Grusell E, Jung B, Montelius A, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):441-50.

Graffman S, Jung B. Clinical trials in radiotherapy and the merits of high energy protons. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1970;9(1):1-23.

Svensson H, Möller TR. Developments in radiotherapy. *Acta Oncol* 2003;42:430-442.

Janunger K, Hafström Lo, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 309-326.

MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.

- Glimelius B. Has progress been made in gastrointestinal cancer treatment? *Acta Oncol* 2002; 41: 115-117.
- Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 283-293.
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-1585.
- Glimelius B. Pancreatic and hepatobiliary cancers: adjuvant therapy and management of inoperable disease. *Ann Oncol* 2000; 11: 153-159.
- Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89: 314-327.
- Zurlo A, Lomax A, Hoess A, et al. The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 277-288.
- Ragnhammar P, Hafström Lo, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 282-308.
- Johnson PJ. Primary liver tumours. In: RL Souhami IT, P Hohenberger and J-C Horiot, editor. *Oxford Textbook of Oncology*. 2 ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 1627-1640.
- Glimelius B. Liver metastases. In: RL Souhami IT, P Hohenberger and J-C Horiot, editor. *Oxford Textbook of Oncology*. Second ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 1663-1680.
- Ingold JA, Reed GS, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol* 1965; 93: 200.
- Mohiuddin M, Chen E, Ahmad N. Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 722-728.
- Blomgren H, Lax I, Göranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. *J Radiosurg* 1998; 1: 63-75.
- Jansson-Frykholm G, Pålman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427-434.
- Glimelius B. Chemoradiotherapy for rectal cancer - is there an optimal combination? *Ann Oncol* 2001; 12: 1039-1045.
- Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, Olsen DR, Giercksky KE. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer. a need for randomised studies. *Eur J Cancer* 2000; 36: 868-874.
- Alektiar KM, Zelefsky MJ, Paty PB, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 219-226.
- Frykholm-Jansson G, Isacson U, Sintorn K, et al. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma - aspects of adverse effects and radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 1039-1048.
- Isacson U, Montelius A, Jung B, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 263-272.
- Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer-longterm results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 727-732.
- Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887-896.

Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 185-190.

Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 755-762.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770.

Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003; 326: 256-257.

Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999; 354: 1425-1430.

Gagliardi G, Bjohle J, Lax I, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 373-381.

Hardman PD, Tweeddale PM, Kerr GR, Anderson ED, Rodger A. The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol* 1994; 30: 33-42.

Lind PA, Gagliardi G, Wennberg B, Fornander T. A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer. *Acta Oncol* 1997; 36: 509-515.

Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 123-135.

Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in largebreasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 347-354.

Johansson S, Svensson H, Larsson LG, Denekamp J. Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients--a long-term follow-up. *Acta Oncol* 2000; 39: 373-382.

Johansson S. Late side-effects following radiotherapy after mastectomy in breast cancer patients. A long-term follow-up: Thesis, Umeå University; 2000.

Travis L. Therapy-associated secondary solid cancer. *Acta Oncol* 2002; 41: 323-333.

Boice JD, Jr., Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 781-785.

Turesson I, Stenerlöv B, Carlsson J. and the Swedish Cancer Society Investigation Group. Radiobiological response to radiation. *Acta Oncol* 2003; 42: in press.

Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensitymodulated radiotherapy: Current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 880-914.

Glimelius B, Isacson U, Blomquist E, Grusell E, Jung B, Montelius A. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncol* 1999; 38: 137-145.

Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999; 44: 185-205.

Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, Anker G, Dahl O. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; 62: 173-183.

Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 2000; 55: 145-151.

Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 2002; 62: 163-171.

Cho BC, Hurkmans CW, Damen EM, Zijp LJ, Mijnheer BJ. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2002; 62: 127-136.

Hurkmans CW, Saarnak AE, Pieters BR, Borger JH, Bruinvis IA. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1421-1429.

Johansson J, Isacson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B. Node-positive leftsided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. *Radiother Oncol* 2002; 65: 89-98.

Lomax AJ, Cella L, Weber D, Kurtz JM, Miralbell R. Potential role of intensitymodulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 785-792.

Lomax A, Boehringer T, Coray A, et al. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* 2001; 28: 317-324.

Severin D, Connors S, Thompson H, Rathee S, Stavrev P, Hanson J. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with three-dimensional planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 633-644.

Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-1221.

Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Detection of radiation induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 286-292.

Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023-1028.

Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A, et al. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiother Oncol* 2000; 55: 153-162.

Cancer incidence in Sweden 2000

Möller TR, Brorsson B, Ceberg J et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol* 2003;42:387-410.

Fowler JF. What can we expect from dose escalation using proton beams. *Clin Oncol* 2003;15:S10-S15

Bush D, Slater JD, Bonnet R, et al. Proton beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999;116:1313-19.

Bonnet RB, et al. Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in patients with resectable but medically inoperable non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;120:1803-10

Moyers MF, et al. Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1429-38

Bush DA, et al. Pulmonary injury from proton and conventional radiotherapy as revealed by CT. *Am J Roentgenol* 1999;172:735-9

Lee CH, et al. Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Radiol* 1999;72:1078-84.

Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781-789.

Foroudi F, Tyldesley S, Barbera L, Huang J, Mackillop WJ. Evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 51-63.

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-1105.

Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49: 51-9.

Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 517-22.

Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 1111-6.

Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Willoughby TR. Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: absolute or relative rectal volume? *Cancer J* 2002;8: 62-6.

Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, et al. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 904-2.

Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, et al. 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: 123-6.

al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, et al. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol* 2002;41: 532- 42.

Adolfsson J, Helgason AR, Dickman P, Steineck G . Urinary and bowel symptoms in men with and without prostate cancer: results from an observational study in the Stockholm area. *Eur Urol* 2002;33: 11-6.

Widmark A, Fransson P, Tavelin B. Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer* 1994;74: 2520-32.

Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353: 267-72.

Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR, Olsen DR. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43: 735-43.

Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 71-7.

Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 1314-21.

Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 3-11.

Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 1996;47: 387-94.

Cho KH, Lee CK, Levitt SH. Proctitis after conventional external radiation therapy for prostate cancer: importance of minimizing posterior rectal dose. *Radiology* 1995;195: 699-703.

Albertsen PC, Nease RF, Jr., Potosky AL. Assessment of patient preferences among men with prostate cancer. *J Urol* 1998;159: 158-63.

Saigal CS, Gornbein J, Reid K, Litwin MS. Stability of time trade-off utilities for health states associated with the treatment of prostate cancer. *Qual Life Res* 2002;11: 405-14.

Krahn M, Ritvo P, Irvine J, et al. Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. *Med Care* 2003;41: 153-64.

Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000;176:3-8

Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, 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: 3-12.

Lee M, Wynne C, Webb S, et al. A comparison of proton and megavoltage X-ray treatment planning for prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 33: 239-253.

Cella L, Lomax A, Miralbell R. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 217-223.

Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1095-1101.

Brenner DJ et al Direct evidence that prostate tumour show high sensitivity to fractionation (low  $\alpha/\beta$  ratio) similar to late responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:6-13.

Widmark A, Flodgren P, Damber J, et al. A systemic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42:567-581.

Battermann JJ. Results of d + T fast neutron irradiation on advanced tumors of bladder and rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1982;8:2159-64.

Duncan W, Williams JR, Kerr GR, Arnott SJ, Quilty PM, Rodger A, et al. An analysis of the radiation related morbidity observed in a randomized trial of neutron therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12:2085-92.

Errington RD, Ashby D, Gore SM, Abrams KR, Myint S, Bonnett DE, et al. High energy neutron treatment for pelvic cancers: study stopped because of increased mortality. *BMJ* 1991;302:1045-51.

Pointon RS, Read G, Greene D. A randomised comparison of photons and 15 MeV neutrons for the treatment of carcinoma of the bladder. *Br J Radiol*. 1985;58:219-24.

Sténson S. Effects of high-energy protons on healthy organs and malignant tumours. Including a study of radiation protection by local hypoxia.: Thesis. Uppsala University; 1969.

Arimoto T, Kitagawa TG, Tsujii H, et al. High-energy proton beam radiation therapy for gynecologic malignancies. Potential of proton beam as an alternative to brachytherapy. *Cancer* 1991;68-79-83.

Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;145:49-60.

Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, et al. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1265-1271.

Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:589-604.

Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:604-619.

Möller T, Brorsson B, Ceberg J, et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol* 2003;42:387-410.

Austin-Seymour M, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989;70:13-7

Austin-Seymour M, et al. Considerations in fractionated proton radiation therapy: clinical potential and results. *Radiother Oncol* 1990;17:29-35

Austin-Seymour M, et al. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990;13:327-30

Suit H, Urie M. Proton beams in radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:155-64

Slater JM, et al. Proton therapy for cranial base tumors. *J Craniofac Surg* 1995;6:24-6

Suit H. Regaud Lecture, Granada 1994. Tumors of the connective and supporting tissues. *Radiother Oncol* 1995;334:93-104

Zagars GK, Ballo MT. Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:473-481.

Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 2:57-63

Hug EB, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91:432-9

Rosenberg AE, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathological study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1370-8

Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:627-38

Noel G, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:392-8

Colli B, Al-Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001;95:933-43

Hug EB, et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1017-24

Hug EB, et al. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:467-76.

Hug EB, et al. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:979-84.

Mirabell R, et al. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensitymodulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1111-9

Isacson U, et al. Potential advantages of protons over conventional radiation beams for paraspinal tumours. *Radiother Oncol* 1997;45:63-70.

Rosenberg SA. Thymic neoplasms. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds) *Cancer principles and practice of oncology*. Lippincott, Philadelphia. 1992:763-770.

Masoka A, Monden Y, Nakahara K. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-2492.

Leyvraz S, Henle W, Chahinian AP et al. Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1296-1299.

Hejna M, Haberl I, Raderer M. Nonsurgical management of malignant thymoma. *Cancer*1999;85(9):1871-1884.

Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG et al. A 25-year thymoma treatment review. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:3-5.

Batata MA, Martini N, Huvos AG et al. Thymomas: clinicopathologic features, therapy and prognosis. *Cancer* 1974;34:389-396.

Legg MA, Brady WJ. Pathology and clinical behaviour of thymomas: a survey of 51 cases. *Cancer* 1965;18:1131-1144.

Maggi G, Giaccone G, Donadio M et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986;58:765-776.

Schmidt-Wolf I, Rockstroh J, Schüller H. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 2003;82:69-76.

Urgesi A, Monetti U, Rossi G et al. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol* 1990;19:273-280.

Uematsu M, Kondo M. A proposal for treatment of invasive thymoma. *Cancer* 1986;58:1978-1984.

Uematsu M, Yoshida H, Kondo M et al. Entire hemithorax irradiation following complete resection in patients with Stage II-III invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:357-360.

Mornex F, Resbeut M, Richard P. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymoma: a multicentric retrospective review of 90 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:651-659.

Yorke ED, Jackson A and Rosenzweig KE et al. Dose-volume factors to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):329-339.

Applefeld M, Slawson R, Hall-Craigs M et al. Delayed pericardial disease after radiotherapy. *Am J Cardiol* 1981;47:210-213.

Veeragandham RS, Goldin MD. Surgical management of radiation-induced heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1014-1019.

Knight CJ, Sutton GC. Complete heart block and severe tricuspid regurgitation after radiotherapy. *Chest* 1995;108:1748-1751.

McEnery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987;60:1020-1024.

Chang J, Clark GM, Allred DC et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003;97(3):545-553.

Insa A, Lluch A, Prosper F et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56(1):67-78.

Clark GM, Sledge GW, Osborne CK et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5(1):55-61.

Trachtenberg J. A review of hormonal treatment in advanced prostate cancer. *Can J Urol* 1997;4(2 suppl 1):61-64.

Glass TR, Tangen CM, Crawford ED. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-169.

Glimelius B. Palliative treatment of patients with colorectal cancer. *Scand J Surg* 2003; 92: 74-83.

Jones B, Cominos M, Dale RG. Application of biological effective dose (BED) to estimate the duration of symptomatic relief and repopulation dose equivalent in palliative radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):736-742.

Palliative Care. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. *Chest*. 2003;123:284-311.

Jenis LG, Dunn EJ, An HS. Metastatic disease of the cervical spine: a review. *Clin Orthop*. 1999;359:89-103.

Langendijk H, de Jong J, Tjwa M et al. External irradiation vs external irradiation plus endorocial brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001;58:257-268.

Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL et al. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669-673.

Knott-Criag CJ, Oostuizen JG, Rossouw G et al. Management and prognosis of massive hemoptysis: recent experience with 120 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:394- 397.

Kawanami S, Imada H, Terashima H et al. Radiotherapy of superior vena cava syndrome. *Jpn J Lung Cancer* 1996;36:77-82.

Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, Grove RI, Teichman SL, Watt DK, et al. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy--dose-volume histogram analysis. *Radiology* 1999;213(2):489-94.

## RADIOFYSISKE ASPEKTER

### **Definitioner**

Med "partikler" i relation til begrebet partikelterapi menes sædvanligvis ioner med atomtal fra 1 (Brint, protoner) til 6 (kulstof).

Det kan være forvirrende at tale om partikler i denne sammenhæng da også den type stråling der almindeligvis anvendes i strålebehandling, fotoner og elektroner, kan betragtes som partikler.

I det følgende anvendes nedenstående definitioner:

Protoner = brintioner (H)

Lette ioner = ioner med atomnummer mellem 2-6 (He - C)

Tunge ioner = ioner med atomnummer > 6

Partikler = fællesbetegnelse for protoner og ioner.

I strålebehandlingssammenhæng anvendes af og til betegnelsen hadroner i stedet for betegnelsen partikler.

Bemærk, at protoner også er en slags ioner, de letteste af alle ioner, men for tydelighedens skyld vil de i denne rapport have en særskilt benævnelse. Det bør også bemærkes, at alle ioner tungere end protoner i visse dele af litteraturen betegnes som 'tunge ioner'.

Den kinetiske energi for protoner angives normalt i MeV (megaelektronvolt), mens energien for lette og tunge ioner oftest angives i MeV/u, hvor u står for (approksimativt) massen af en proton (eller neutron). Således bliver hastigheden af samme størrelsesorden for protoner og lette ioner med samme energi udtrykt i hhv. MeV og MeV/u (MeV=MeV/u for protoner).

### **Generelle egenskaber ved protoner og lette ioner**

To grundlæggende egenskaber ved partikler muliggør strålebehandling med høj præcision.

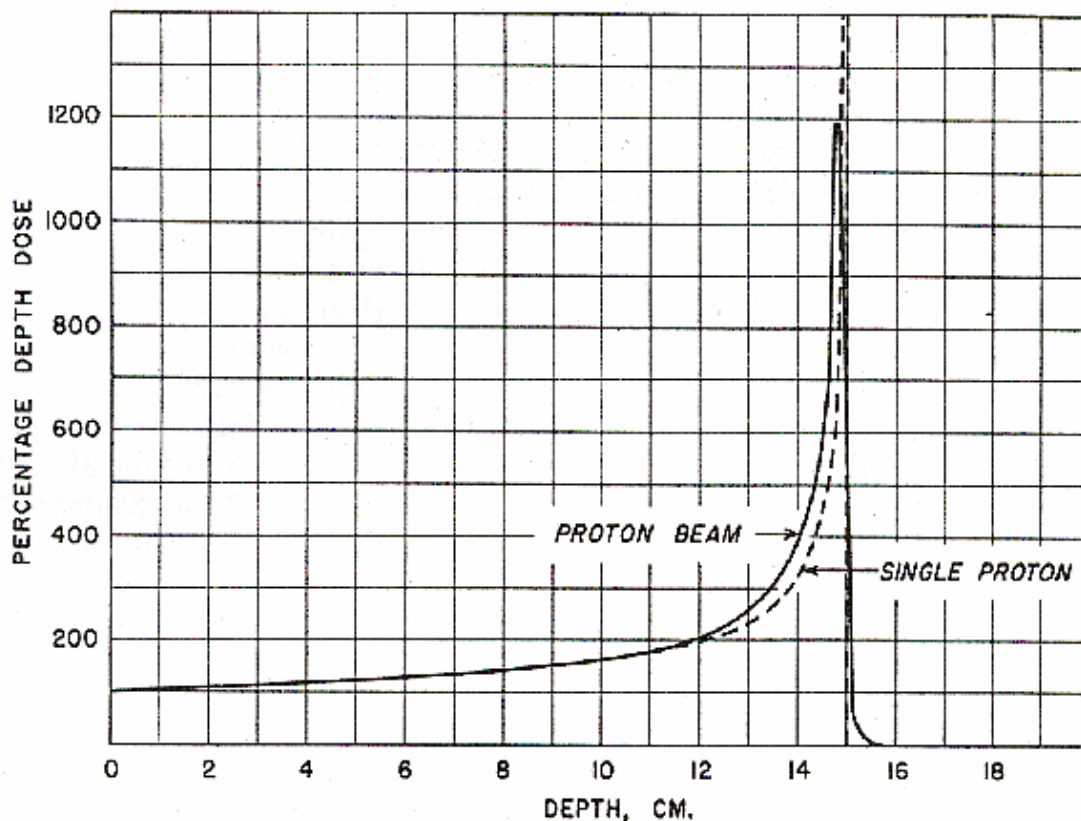
For det første afsætter partikler energi kontinuerligt langs deres bane, hovedsagligt gennem vekselvirkning med elektroner i stoffet. Da partiklerne er betydeligt tungere end elektronerne<sup>1</sup>, mister de deres bevægelsesenergi gennem et meget stort antal vekselvirkninger med mange elektroner. Energioverførslen til elektronerne sker næsten uden, at partiklen ændrer bevægelsesretning. Hvis alle partikler indledningsvis har samme energi og retning, vil de med en god tilnærmelse nå ind til samme punkt i det bestrålede materiale.

Den anden egenskab, som gør partikler til et attraktivt alternativ til konventionel strålebehandling er, at energiafsætningen sker således, at jo langsommere en partikel bevæger sig, jo mere energi afsætter den pr. længdeenhed. Dette leder til en dybdedosisfordeling, hvor energiafsætningen nær overfladen er lav, for derefter med større dybde (og dermed lavere hastighed) hurtigt at øges og afsluttes i en kraftig energiafsætning nær enden af en partikels spor.

Dette dosismaksimum benævnes 'Braggpeak' (se nedenstående figur fra Wilsons originale artikel fra 1946 om protoner anvendt til stråleterapi).

---

<sup>1</sup> En proton er eksempelvis ca. 2000 gange tungere end en elektron.



The dotted curve shows the relative dose due to a single 140 Mev proton. The full curve shows qualitatively the depth dose curve for a beam of 140 Mev protons in tissue.

For at give en høj dosis til et større område kan Braggpeaken positioneres i forskellige dybder ved at variere partiklernes startenergi under strålebehandlingen.

Partiklerne kan dog også vekslevirke med stoffets atomkerner. Da disse har en masse sammenlignelig med eller større end protoner og lette ioners, vil spredningen bidrage til at udselmøre afgrænsningen mellem strålefeltet og det omkringliggende væv, dvs. en penumbra. For protoner er penumbraen sammenlignelig med Røntgenfelters (mange mm), mens den er mindre for ioner (få mm).

### Acceleratorer

Det er partiklens ladning, der gør det muligt at accelerere den og senere styre den hen mod det sted i patienten, hvor energiforsættelsen skal ske. For at accelerere partiklerne til tilstrækkeligt høje energier og dermed tilstrækkelig store indtrængningsdybder, kræves store og dyre acceleratorer sammenlignet med konventionelle acceleratorer, som anvendes til foton- og elektronbehandling. Ioner, der er tungere end protoner, kræver de største acceleratorer på grund af, at massen, som skal accelereres, er højere pr. ladning end for protoner. Desuden er nedbremsningen i vævet væsentlig større for lette ioner end for protoner, hvilket medfører, at der kræves højere energier (også i MeV/u) for lette ioner end for protoner for at nå samme dybde i et legeme.

Komponenter til stråletransporten, f.eks. gantry er derfor væsentlig større for ioner end for protoner.

To forskellige typer acceleratorer kan være aktuelle for partikelterapi: cyklotronen eller synkrotronen. Begge typer acceleratorer kan konstrueres for såvel acceleration af protoner

som lette ioner, men indtil nu har cyklotroner for strålebehandling med lette ioner ikke været anvendt. Kun synkrotroner kan p.t. anvendes til kombinerede proton-/ion- terapianlæg.

### **Cyklotronen**

I en cyklotron accelereres en kontinuerlig strøm af protoner, af størrelsesordenen  $\mu\text{A}$  hvilket er mere end rigeligt til strålebehandling. Cyklotroner leverer imidlertid altid den samme protonenergi. Modulation af protonernes energi og dermed rækkevidden i vævet under strålebehandling sker ved at lade protonstrålen passere gennem materiale i en enhed for energidegradering, som findes mellem cyklotronen og patienten. Dette giver en uønsket neutronproduktion, radioaktive aktiveringsprodukter i degraderen og en stor spredning i energi og vinkel af strålen. En brugbar stråle opnås herefter ved kollimering i vinkel og energi, hvorved en stor del af intensiteten tabes (op til 98% for små behandlingsdybder). Efter kollimeringen giver dette et beskedent bidrag til spredning i protonernes retning og dermed til strålefeltets penumbra. Endelig skal det nævnes, at i en cyklotron kan en stor del (20% - 30%) af protonerne kollidere med materiale i cyklotronen. Dette influerer på strålehygiejnen i forbindelse med anvendelse af anlægget.

Selvom der markedsføres cyklotroner til lette ioner, er en sådan maskine endnu ikke blevet bygget.

### **Synkrotronen**

I en synkrotron accelereres et bundt af protoner eller lette ioner, der efterfølgende kan ekstraheres som en kontinuert stråle. Med en repetitionsfrekvens på op til 0,5 Hz og maksimalt  $2 \cdot 10^{11}$  protoner per puls er behandlingstiden principielt lidt længere end med en cyklotron. I praksis bruges dog forholdsvis lave intensiteter ved den fremtidige aktive skanningsteknik. Grundet synkrotronens opbygning er det desuden muligt at variere protonenergien fra puls til puls. Derudover er tabet af protoner væsentligt mindre i synkrotronen end ved cyklotronen, hvilket derved giver et strålehygiejnisk renere miljø. Synkrotronen er større end cyklotronen, men da energimodulation sker i selve acceleratoren er pladsbehovet for de to typer accelerators sammenlignelige ca.  $150\text{m}^2$  for rene proton accelerators. En synkrotron til et kombineret proton/ion behandlingsanlæg vil kræve mere plads.

### **Alternative accelerators**

Selvom de basale teknikker, der i dag anvendes i accelerators, er mere end 50 år gamle, forskes der stadig i nye accelerationsteknikker. Specielt er den kraftige udvikling indenfor laser-teknologi med til at gøre området til et meget aktivt forskningsfelt. Motivationen er, at de elektromagnetiske felter, der kan opnås med lasere, er høje nok til principielt at kunne bygge table-top accelerators til flere 100 MeV. Der er således i de senere år blevet accelereret både elektroner og protoner til høje energier med lasere (og wakefields). Desværre er kvaliteten af partikelstrålerne så ringe, at man knapt kan kalde dem for stråler. Så selvom der i den seneste tid er sket væsentlige fremskridt, anser vi det ikke for sandsynligt, at der vil forekomme gennembrud på et niveau, der vil udkonkurrere konventionelle cyklotron- eller synkrotronbaserede partikelterapi-anlæg de næste mange år.

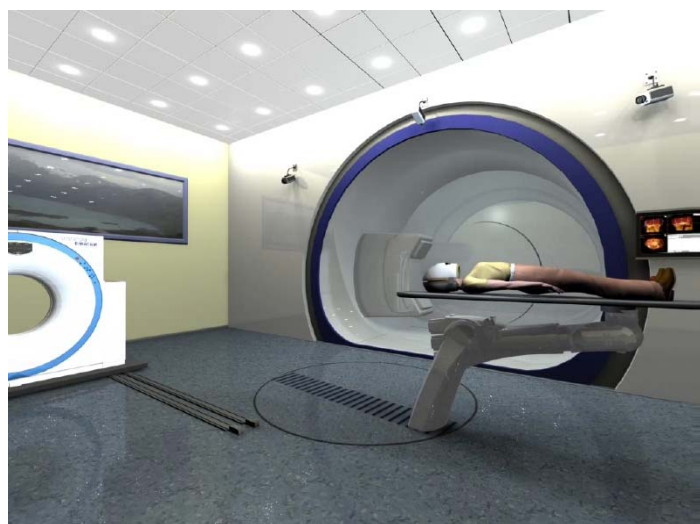
### **Gantry**

I modsætning til de lineære elektronaccelerators, der anvendes i konventionel stråleterapi, hvor acceleratoren er indbygget i behandlingsstativet, det såkaldte gantry, kan en protonaccelerator føde flere behandlingsrum. Dette kræver et partikeltransportsystem fra acceleratoren til behandlingsrummet.

Fra 1954 til 1990 foregik al partikelterapi ved acceleratoranlæg, som var bygget til fysikforskning og med én fast stråleretning, oftest horisontal. Udviklingen i konventionel strålebehandling viste siden 1950'erne fordelene ved det isocentriske gantry, hvor patienten kan bestråles fra næsten alle retninger. I 1990 blev det første isocentriske protongantry taget i brug i Loma Linda. I dag (primo 2006) er 6 protongantries i brug og alle af de ca. 15 planlagte protonanlæg vil blive udrustet med mindst 1 gantry. For partikelterapi er det mere problematisk at konstruere et gantry end for konventionel radioterapi, da protoner og ioner er tungere end elektroner og derfor kræver større magneter til afbøjning af partiklerne. Mens et elektrongantry vejer omkring 2t vil et protongantry typisk veje 100t, mens det eneste iongantry som er under konstruktion (HICAT i Heidelberg) vil veje godt 600t. Alle de fem kommercielt tilgængelige turnkey partikeltherapianlæg tilbyder et protongantry, hvorimod ingen leverandør i dag tilbyder et iongantry.

Flere fremtidige faciliteter planlægges desuden enkelte semivertikale strålerør.

### **Passiv modulation eller skanningsteknik**



Traditionelt har man ved protonterapi opnået en homogen dosisfordeling i tumor ved såkaldt passiv modulation. Det oprindelige smalle og parallelle protonstråle fra acceleratoren bliver spredt ud ved at passere gennem metalfiltre, hvor spredning af protonerne på atomkernerne genererede en bred stråle. Denne bliver tilpasset tumorens form med kollimatorer eller støbte afdækninger. Protonernes maksimale rækkevidde tilpasses til tumorens fjerneste kant med et bolusmateriale foran patienten, tilsvarende en konventionel elektronbolus,

og dosishomogenitet i dybden opnås ved at udsprede braggpeaken, Spread Out Bragg Peak(SOBP). Dette opnås ofte ved at lade protonstrålen passere gennem en hurtigt roterende propellignende absorber med blade af forskellig tykkelse.

En anden metode til at modulere dosisfordelingen på er spotskanning eller rasterskanning (aktiv modulation). Ved skanningsteknikkerne anvendes en smal monoenergetisk protonstråle som afbøjes magnetisk således at braggpeaken skannes hen over tumorvolumet. For cyklotroner moduleres dybdepositionen af braggpeaken passivt dvs. med absorberfolier, mens den for synkrotronen moduleres elektronisk puls for puls.

Passiv modulation har visse ulemper. For at få spredt strålen nok ud til at dække tumoren, kræves lang afstand fra spredningsfiltret til patienten. Protonernes nedbremsning i det kollimerende materiale giver anledning til neutronproduktion og generering af radioaktivt materiale. Endelig er de manuelle arbejdsopgaver i forbindelse med behandlingen i form af betjening og produktion af individuelle hjælpemidler større.

Med hensyn til dosisfordelingen fra ét felt giver passiv modulation en dårligere beskyttelse af det omkringliggende raske væv, end der kan opnås med skanningsteknikkerne. Dette skyldes at højdosisvolumet omkring tumor for passiv modulation har samme tykkelse over hele feltet, mens tykkelsen af SOBP kan varieres vilkårligt med skanningsteknikkerne. Ud

over dette kan de moderne skanningsteknikker give Intensitets Moduleret Partikel Terapi (IMPT) - en parallel til IMRT. Typisk vil den dosismæssige belastning af det omkringliggende raske væv blive halveret ved anvendelse IMPT i stedet for IMRT.

Selv om skanningsteknikkerne kun anvendes på 2 partikelterapi-faciliteter, må det betegnes som "state of the art", og nyere planlagte faciliteter forventes alle at anvende skanningsteknik. Der er dog visse åbne spørgsmål i forbindelse med den intrafraktionelle bevægelse af visse tumorer. Disse problemer søges løst gennem respirationsgating eller multipel repetition af skanningsmønstret.

### ***Dosisplanlægning/dosisfordeling***

De fleste kommercielt tilgængelige dosisplanlægningssystemer for Røntgen og elektronbehandling indeholder også mulighed for planlægning af protonbestråling med passiv modulation. Flere af disse har algoritmer for aktiv modulation og optimering af IMPT for protoner under udvikling. Mindst en leverandør udvikler et tilsvarende system til ionterapi, hvor biologisk planlægning er nødvendig, da ioners og i meget mindre grad protoners RBE varierer med partikelenergien, se afsnit om strålebiologi

### ***Betydning for fysikforskning***

Mange af teknologierne indeholdt i et partikelterapi-anlæg forudsætter en dyb forståelse af den grundlæggende fysik. Flere af de grundlæggende områder har en lang tradition i dansk fysikforskning med fremadrettede perspektiver.

F.eks. har partiklers vekselvirkning med stof lige siden Niels Bohrs dage været et område, hvor danske fysikere har været førende. Forståelse og beherskelse af specielt dette område er af stor vigtighed for partikelterapi, idet partiklernes indtrængen og spredning er vigtige i dosis planlægning. Selv om feltet er gammelt, er der stadig nyudviklinger i gang. F.eks. har professor Peter Sigmund fra Odense igennem de seneste år udviklet en ny teoretisk model til beregning af nedbremsning af ioner i materiale og ved Århus Universitet er ny erkendelse omkring den såkaldte Barkas effekt opnået igennem opsigtsvækkende eksperimenter på CERN. Området er også tæt knyttet til partiklernes biologiske effekter, beskrevet i afsnit XX i nærværende rapport. Ligeledes er det er tæt knyttet til dosimetrien af protonterapi.

Dosimetri af partikelstråling er meget vigtig i et partikelterapi-anlæg til bl.a. kalibrering og kvalitetssikring af dosisplaner. Dosimetrien for partikelstråling er forskellig fra og væsentlig mere kompleks end for dosimetri fra røntgenstråling. Flere institutioner og hospitaler har deltaget i udvikling indenfor dette område. Tidligere bl.a. med teoretiske og eksperimentelle undersøgelser af alannidosimetri ref 1-5. Af igangværende arbejder kan nævnes, at Risø arbejder med ny dosimetri baseret på optisk-luminiscens detektion (ref 6) samt, at der på Århus Universitet og Universitetshospital pågår et Ph.D. arbejde, der skal belyse dosimetri i komplekse strålingsfelter fra protoner og antiprotoner (ref 7-8).

Der er i Danmark væsentlig ekspertise indenfor acceleratorfysik, specielt i Århus. Her er der opbygget en synkrotron (ASTRID) og en mindre lagring ELISA, ligesom der har været deltagelse i flere udenlandske acceleratorprojekter og væsentlig spinn-off til industri. Dette område er udover nødvendigheden i forbindelse med forskningsacceleratorer også relevant indenfor den industrielle brug af accelerators.

Endelig vil opførelsen af et partikelanlæg i Danmark forventes at have en stærk afsmitning på fysikforskning og forskeruddannelse i Danmark i krydsfeltet mellem anvendt fysik og områder som teknologi, medicin, IT og biologi. Udover de ovennævnte områder (acceleratorfysik,

dosimetri og partiklers nedbremsning), forventes der en væsentlig udvikling indenfor områder som diagnostik, billedbehandling, IT og mange flere.

### **Fordele og ulemper for cyklotron/synkrotron**

	<b>Cyklotron</b>	<b>Synkrotron</b>
Partikel	Proton	proton/ioner
Intensitet	Høj	Mindre men tilstrækkelig
Intensitetsvariationer	Fra ionkilde	Fra ionkilde/ ekstraktion
Accelerator energi	Fast	Justerbar
Dybde	Justerbar med degrader	Justerbar med energi
Pris	Lavere	Højere

### **Referencer**

K.J. Olsen and J.W. Hansen, Biological Effectiveness and Application of Heavy Ions in Radiation Therapy Described by a Physical and Biological Model. Risø-R-477, 1982.

J.W. Hansen and K.J. Olsen, Experimental and Calculated Response of a Radiochromic Dye Film Dosimeter to High-LET. Radiations. Rad.Res. 97, 1984.

K.J. Olsen and J.W. Hansen, Experimental and Calculated Effectiveness of a Radiochromic Dye Film to Stopping 21-MeV <sup>7</sup>Li- and 64-MeV <sup>16</sup>O Ions. Nucl.Instr.Methods B5, 497-504, 1984.

J.W. Hansen, Experimental Investigation of the Suitability of the Track Structure Theory in Describing the Relative Effectiveness of High-LET Irradiation of Physical Radiation Detectors. Ph.D. Thesis, Risø-R-507, 1984.

J.W. Hansen and K.J. Olsen, Predicting Decay in Free-radical Concentration in L--Alanine Following High-LET Radiation Exposures. Appl. Radiat. Isot Vol.. 40, No. 10-12, 1989.

Risøs årsplan 2006: <http://www.risoe.dk/rispubl/risofacts/ris-r-1541.htm> side 8

Michael H. Holzscheiter, Nzhde Agazaryan, Niels Bassler *et al.* **Biological effectiveness of antiproton annihilation** *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, Volume 221, July 2004, Pages 210-214.*

Carl Maggiore, Nzhde Agazaryan, John DeMarco, Michael Doser, Tony Giorgio, Cai Grau, Charles Gruhn, Michael Holzscheiter, Toshiyasu Ichioka, Helge Knudsen, Rolf Landua, Bill McBride, Søren Pape Møller, Jorgen Petersen, Jim Smathers, Loyd D. Skarsgaard, Timothy Solberg, Ulrik Uggerhøj, Rod Withers and Bradley G. Wouters : "Addendum to Proposal P-324: Relative Biological Effectiveness and Peripheral Damage of Antiproton Annihilation - Proposal" CERN-SPSC-2002-040 SPSC-P-324

H. Schwoerer, S. Pfothenauer, O. Jäckel, K.-U. Amthor, B. Liesfeld, W. Ziegler, R. Sauerbrey, K. W. D. Ledingham & T. Esirkepov, Laser-plasma acceleration of quasi-monoenergetic protons from microstructured targets. Nature, v439, 445-8 (2006)

Bulanov, S. & Khoroshkov, V. Feasibility of using laser ion accelerators in proton therapy. Plasma Phys. Rep. 28, 453--456 (2002).

Wilson R, Radiological use of fast protons, Radiology 47, 487-91 (1947)

# RADIOBIOLOGISKE ASPEKTER

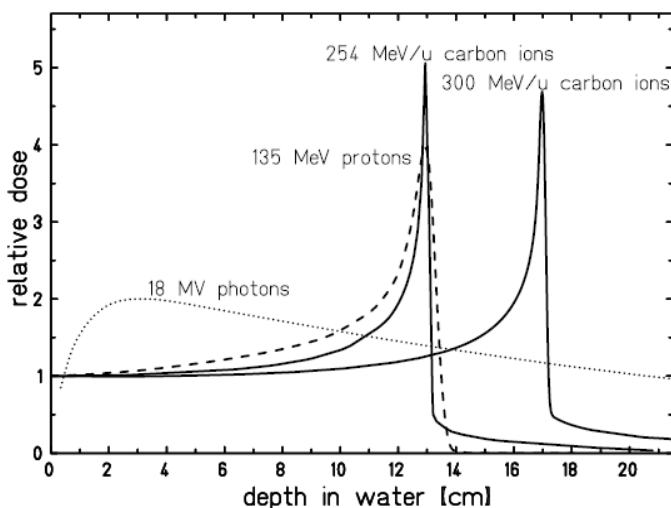
## Strålebehandling af kræft

Strålebehandling er næst efter kirurgi den vigtigste form for kræftbehandling: tæt på halvdelen af alle patienter med kræft får strålebehandling på et eller andet tidspunkt i deres sygdomsforløb. Kræftceller kan ikke være absolut resistente overfor ioniserende stråling, d.v.s., hvis en tilstrækkelig høj dosis kan leveres til svulsten, vil denne blive "kontrolleret", d.v.s., den vil svinde bort uden senere at komme igen. Når strålebehandling alligevel fejler m.h.t. at kurere nogle patienter skyldes dette enten, at der er cancerceller udenfor det bestrålede volumen, eller at stråledosis ikke kan øges tilstrækkeligt uden at give uacceptable bivirkninger. Dette er baggrunden for to meget aktive hoved-forskninglinier indenfor moderne strålebehandling: den ene søger at øge præcisionen i definitionen af, hvor strålerne skal gives, specielt ved udforskning af nye metoder indenfor den medicinske billeddannelse; den anden søger at forbedre den leverede dosisfordeling, d.v.s. at øge dosis til behandlingsvolumen med samtidig reduktion af dosis til de raske normalvæv.

Interessen for nye typer stråling i kræftbehandlingen udspringer af ønsket om at forbedre dosisfordelingen i patienten. I strålebehandling anvendes hovedsageligt røntgenstråler (også kaldet fotoner, fotonstråling) eller elektronbestråling genereret af en lineær accelerator. Alternativt, men i langt mindre omfang, anvendes ioniserende stråling fra radioaktive kilder. Den følgende diskussion fokuserer på sammenligningen mellem foton og proton/let-ion bestråling. Fysisk absorberet stråledosis måles i Gray (Gy), der er et udtryk for den energimængde, der afsættes per masse-enhed (1 Gy = 1 J/kg). Sammenhængen mellem fysisk absorberet dosis og den biologiske effekt af strålingen afhænger blandt andet af typen og energien (d.v.s., "kvaliteten") af strålingen. Dette forhold udtrykkes ved den Relative Biologiske Effekt, RBE, defineret som forholdet mellem den dosis af to strålingstyper, der giver anledning til den samme biologiske effekt:

$$RBE = \frac{\text{dosis af referencestråling}}{\text{dosis af teststråling}}$$

Traditionelt, er 250 kVp røntgenstråling anvendt som reference, men i nyere literatur

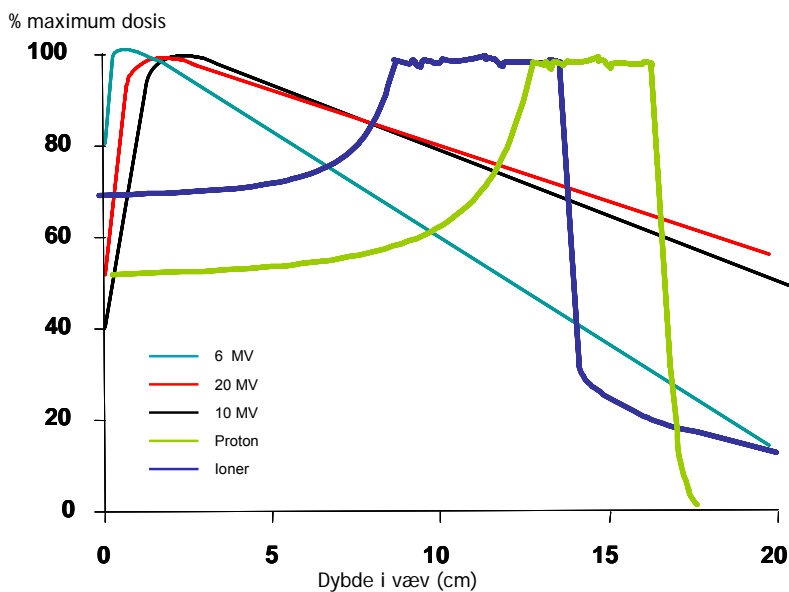


. Dybde-dosis kurver for 18 MV fotoner, 135 MeV Protoner, 254 og 300 MeV/u kulstof ioner.

anvendes ofte mega-volt foton stråling som reference. Denne sidste konvention betyder, at RBE=1 for den strålekvalitet, der anvendes i klinisk kræftbehandling. For en given strålekvalitet, d.v.s. en given RBE, vil den biologiske effekt af strålingen øges med øget (fysisk) stråledosis. Man kan ikke umiddelbart konkludere, at en stråling med højere RBE vil give en terapeutisk fordel uden at tage en lang række andre faktorer i betragtning. Som diskuteret nedenfor er det balancen mellem den ønskværdige, øgede effekt på tumorcellerne og den uønskede, større effekt på de raske normalvæv, der er afgørende for om en strålekvalitet med højere RBE giver behandlings-mæssige fordele overfor alternative strålekvaliteter. Denne balance påvirkes kraftigt af den leverede dosis-fordeling.

Lette ioner er ladede partikler, der afgiver den største relative dosis og dermed den største biologiske effekt i en veldefineret dybde (se ovenfor). Dette er i kontrast til fotonstråling, der

har en meget fladere kurve for dosis som funktion af dybden. Fotoner har således stor gennemtrængningsevne, til gengæld "stopper" strålerne ikke: det normalvæv, der ligger bagved behandlingsvolumenet, modtager også en betydelig stråledosis, typisk mellem 50 og 100% af dosis til behandlingsvolumenet. Det er denne forskel i dybde-dosis kurven, der er baggrunden for den store interesse for let-ion terapi. Den meget spidse dybdedosis fordeling er mindre hensigtsmæssig ved behandling af en større tumorumen. Som beskrevet nedenfor benyttes forskellige teknikker til at sikre en jævn dosis-fordeling i behandlingsområdet ved proton stråling.

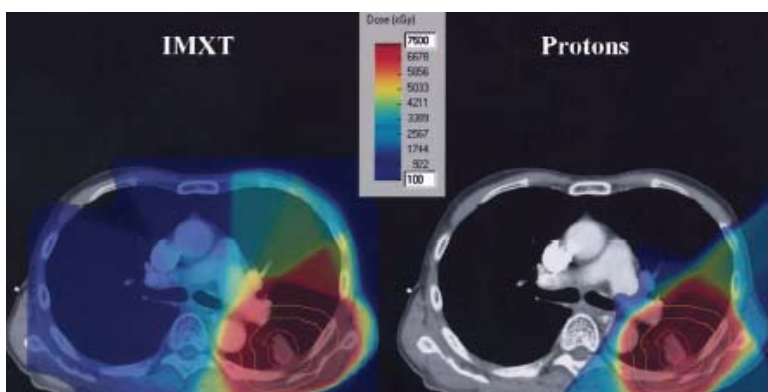


Fra et radiobiologisk og stråleterapeutisk synspunkt er det den forbedrede dosisfordeling, der gør protonstråling interessant, mens ioner, der er tungere end brint, vil give både en bedre dosisfordeling, og teoretisk også en mere favorabel biologisk effekt for nogle tumorer, pga. den højere RBE. Dette er diskuteret mere detaljeret nedenfor.

### Behandlingseffekt og behandlingsbivirkninger

Målet med strålebehandling er at levere en tilstrækkelig høj dosis til et sufficient behandlingsvolumen i en given patient, uden at patienten får uacceptable bivirkninger af behandlingen. Risikoen for bivirkninger afhænger blandt andet af totaldosis, af den totale behandlingstid, af dosis per fraktion, om der gives kemoterapi sammen med strålebehandlingen og ikke mindst af dosis-fordelingen i de raske væv. Hvis en eller flere af disse faktorer forbedres i retning af lavere sandsynlighed for bivirkninger, vil dette tillade, at de andre faktorer skubbes i retning af mere effektiv behandling (d.v.s. flere bivirkninger). Ideen i at gøre dette er naturligvis at øge chancen for tumor kontrol. Mere konkret: den forbedrede dosisfordeling i normal-vævet, der kan opnåes med proton/let-ion terapi vil give mulighed for at øge dosis til kræftsvulsten, eller at øge intensiteten af samtidig kemoterapi, eller at øge stråledosis per fraktion.

### Dosis-planer for proton- eller ionterapi



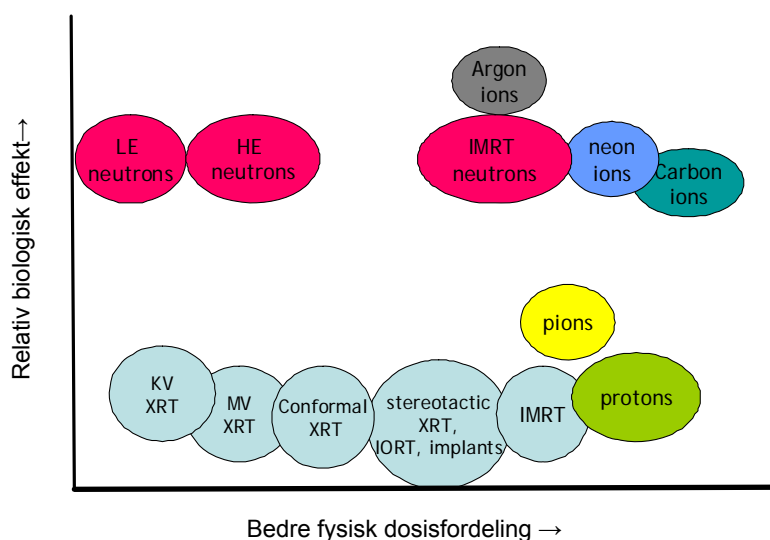
Formen af dybde-dosis kurven for let-ion stråling tillader en mere nøjagtig afsætning af stråledosis i det ønskede mål-volumen. Et eksempel er vist i nedenstående figur, hvor behandlingsplaner for bestråling af det samme volumen er vist med anvendelse af IMXT eller IMPT. Den mest oplagte forskel mellem de to planer er at det normale lungevæv –

Behandling a lungecancer med intensitets-moduleret foton eller proton bestråling.

både i den side, hvor svulsten sidder såvel som i den raske side – modtager en væsentlig mindre dosis ved protonbehandling. Dette er et generelt fund ved studier, der sammenligner proton og foton behandlingsplaner. Bengt Glimelius og medarbejdere publicerede for nyligt en oversigts-artikel<sup>1</sup>, der sammenfatter fundene i ikke mindre end 52 studier, der sammenligner foton og let-ion behandlingsplaner. Hvis den samme type teknologi, f.eks. intensitetsmodulering, anvendes til levering af de to strålekvaliteter, så vil protonbehandlingen levere en dosis til de raske normalvæv, der generelt er halvdelen eller mindre af, hvad en fotonbehandling leverer. Dette har umiddelbare konsekvenser både for risikoen for at udvikle tidlige og sene bivirkninger af behandlingen såvel som for risikoen for at udvikle en behandlings-induceret cancer.

## Fotoner, protoner eller lette ioner?

En nyttig kvalitativ sammenstilling af de forskellige stråletyper blev først brugt af Fowler. De forskellige typer stråling afbildes i et koordinat-system med RBE på y-aksen og et arbitrært mål for kvaliteten af den fysiske dosisfordeling på x-aksen (til venstre). For protoner er RBE omkring 1.1, der er altså ingen større forskel på protoners og fotoners RBE. Neutroner og lette ioner er karakteriseret ved en RBE, der er væsentlig større end 1.



Undertiden bliver Fowler's plot reproduceret med en tekst på y-aksen, der siger: "Større biologisk fordel". Fra et radiobiologisk synspunkt er dette imidlertid diskutabelt. Med stigende RBE indtræder to radiobiologiske effekter: for det første mindskes forskellen i biologisk effekt på hypoksiske og vel-iltede celler. Dette er klinisk interessant, da forekomsten af ilt-

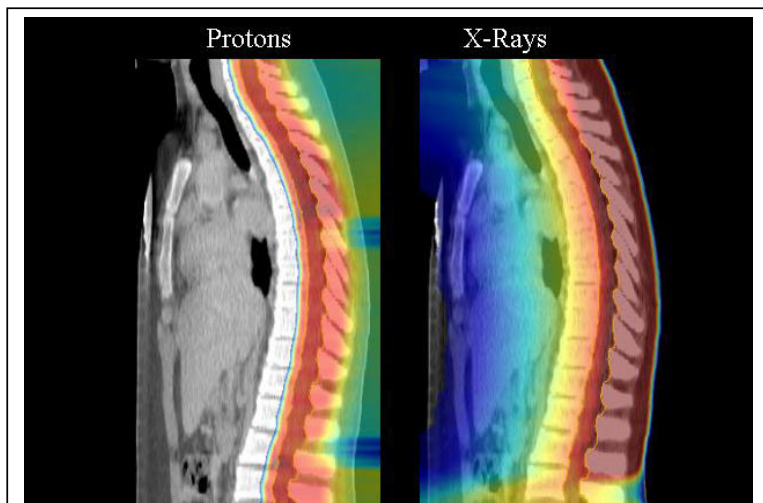
fattige områder i kræftsvulster giver anledning til resistens overfor strålebehandling<sup>2</sup>. Det vil altså sige, at kræftceller er "beskyttede" mod effekten af strålingen i højere grad end de vel-iltede normale celler er. Denne beskyttelse forsvinder helt eller delvist ved at anvende stråling med høj RBE, og dette er en – teoretisk – fordel ved neutron og let-ion bestråling. Den anden radiobiologiske effekt, der reduceres eller forsvinder ved stråling med høj RBE, er beskyttelsen af de sent reagerende normal-væv ved anvendelsen af små doser per fraktion. Dette er en potentiel gene ved høj RBE, der skal afvejes mod en forbedret dosisfordeling i normalvævene og den øgede effekt mod hypoxiske celler.

En eventuel biologisk fordel af stråling med høj RBE var baggrunden for en betydelig indsats omkring indførelse af neutronstråling i radioterapien. Den indhøstede kliniske erfaring med neutroner er imidlertid vanskelig at ekstrapolere til moderne strålebehandling på grund af den dårlige fysiske dosisfordeling fra neutronstråling. Derudover er litteraturen vedrørende neutronbehandling præget af et antal tekniske og dosimetrisk begrænsninger, såvel som en generelt dårlig kvalitet af den kliniske forskningsmetode.

Sammenfattende kan det siges, at mens protonbehandling allerede nu må anses for at være det etablerede bedste behandlingstilbud til visse patientgrupper, er let-ion behandlingen et spændende forskningsfelt. Det er sandsynligt, at en kombination af lette ioner og protoner vil give en terapeutisk fordel ved nogle kræftsvulster, men det er stadig genstand for forskning, hvordan disse skal udvælges.

## Sekundær cancer

Ioniserende stråling kan paradoksalt nok både kurere cancer og inducere cancer. Denne balance er i langt de fleste tilfælde, hvor stråling anvendes til kræftbehandling, kraftigt forskudt over mod en netto gevinst fra strålebehandling.



*Bestråling af hele rygmarven i et barn med medulloblastom. Protonbehandlingen giver fuld dosis til rygmarven, men praktisk talt ingen dosis til de normale organer foran rygsøjlen. Derimod er der mindre dosis til normal-vævene på patientens rygside fra en fotonbehandling. Farveskalaen går fra 100% dosis i de røde områder, til omkring 33% dosis i de blå regioner. H. Suit et al. Massachusetts General Hospital.*

De vigtigste data omkring stråleinduceret cancer stammer dels fra en livslang opfølgning af kræftforekomsten hos de personer, der blev bestrålet af atombomberne i Hiroshima og Nagasaki i 1945, dels fra studier af personer, der er blevet bestrålet i forbindelse med medicinske procedurer. Kræft, der opstår som en bivirkning til kræft-behandling, kaldes ofte sekundær cancer. Præcise skøn over risikoen for udvikling af sekundær cancer er vanskelige at opnå, men eksempelvis skønnes det, i et af de bedste publicerede studier, at risikoen er omkring 1-2% for patienter, der er i live 10 år efter strålebehandling for prostata cancer<sup>3</sup>. Denne risiko skal sættes i relation til behandlings-gevinsten ved

at blive strålebehandlet for den primære kræftsygdom, i dette tilfælde prostatakræft. Det er klart, at risikoen for en sekundær cancer vil veje tungere hos en patient med god prognose end hos en patient med dårlig prognose efter den primære behandling. Da latenstiden for udvikling af sekundær cancer ofte er i størrelsesordenen 10-20 år, vil risikoen også skulle ses i relation til patientens alder og forventede levetid og generelt giver strålebehandling en netto gevinst i overlevelsen hos de patientgrupper, hvor den anvendes.

Der er dog specielt udsatte populationer, hvor risikoen for sekundær cancer er et ganske betydeligt problem for langtids-overlevende patienter. Dette gælder specielt hos børn, hvor dels den relativt gode langtids-overlevelse, dels den omstændighed, at børn er specielt følsomme over for stråleinduceret cancer<sup>3</sup>, bevirker at risikoen for denne komplikation er betydelig. Et eksempel er strålebehandling af medulloblastom, der udgør omkring 20% af de maligne tumorer i centralnervesystemet hos børn. På grund af denne tumors naturhistorie, skal både hjernen og rygmarven bestråles hos disse patienter, hvilket uundgåeligt medfører en vis dosis til patientens raske normalvæv og dermed en risiko for udvikling af sekundær cancer indenfor patientens levetid. Skøn over denne risiko er noget usikre, men den overordnede tendens er formentlig pålidelig. Risikoen for sekundær cancer ligger efter traditionel strålebehandling af disse patienter omkring 20-30%. Ved anvendelse af IMPT kan denne risiko reduceres til godt 4%<sup>4</sup>.

Reduktionen i incidencen af sekundær cancer ved protonterapi er specielt stor ved behandling af patienter med medulloblastom, og den reducerede total dosis til normal væv er et overbevisende argument for at benytte protoner til behandling af alle pædiatriske patienter med indikation for strålebehandling.

## Klinisk gevinst ved proton/let-ion behandling

Den mest overbevisende metode til at demonstrere, at en behandling er bedre end en anden, er gennem en randomiseret, kontrolleret klinisk undersøgelse, et såkaldt fase III studium<sup>5</sup>. Der er imidlertid en række tilfælde, hvor lodtrækning (randomisering) er problematisk eller

direkte uetisk. Dette gælder blandt andet i situationer, hvor der er mekanistiske eller operationelle grunde til at tro, at en ny behandling virkelig er overlegen i forhold til den etablerede behandling. Teknologiske landvindinger indenfor stråleterapien er sjældent blevet testet i randomiserede undersøgelser, og i de tilfælde, hvor dette faktisk er sket, har disse undersøgelser ofte været af lav metodologisk kvalitet eller haft design problemer, der har vanskeliggjort en videnskabeligt overbevisende konklusion. Indenfor de sidste 50 år er simulatorer, port film, mega-volt behandlingsapparater, gantries, CT-baseret dosisplanlægning, 3D konform radioterapi og intensitets-moduleret radioterapi (IMRT) blevet introduceret i klinikken, og det er ikke muligt på fornuftig vis at betvivle, at disse teknologier har forbedret den kliniske strålebehandling dramatisk.

Den akkumulerede erfaring med protonbehandling er betydelig: en oversigt fra 2005 anslår, at næsten 43.000 patienter over hele verden er behandlet med denne type stråling. Fra disse erfaringer kan det konkluderes, at protonterapi har nået et teknisk niveau, hvor den kan anvendes sikkert til patientbehandling som et rutine behandlingstilbud i de centre, der har den fornødne teknologi. Der er også et antal kræftsygdomme, hvor resultaterne er så gode, at det næppe vil være etisk forsvarligt at randomisere mellem protoner og fotonbehandling. Dette gælder foruden børnene, patienter med malignt melanom i øjet, og visse typer bløddelssarkomer og hjernetumorer.

I den videnskabelige litteratur er der et antal publikationer omhandlende behandlingsresultaterne efter protonterapi. Et netop fuldført systematisk oversigtsarbejde<sup>6</sup> identificerede ialt 5089 artikler, der potentielt var relevante for dette spørgsmål og fandt, at 137 af disse indeholdt relevant information. Artikler blev ekskluderet fra oversigten, hvis de

- havde mindre end 2 års opfølgning af behandlingsresultaterne.
- inkluderede færre end 20 patienter.
- rapporterede resultater fra en patientserie, der allerede var publiceret.

Under anvendelse af disse kriterier var der 36 studier, der blev inkluderet i oversigten.

Design af undersøgelsen	Protoner (36 studier)	
	Antal studier	%
Fase I/II dosis eskalering	0	0
Fase I/II prospektive studier	7	17
Patient serier > 20 patienter	25	72
Longitudinelle studier	1	3
Fase III (randomiseret) studie	1	3
Historisk kontrolleret undersøgelse	2	6

Som det fremgår af tabellen domineres den publicerede litteratur af serier af patienter, der ikke deltager i et protokollert videnskabeligt forsøg. Syv af de otte protokollerede forsøg er fase I/II undersøgelser, d.v.s., undersøgelser, der studerer behandlingseffekten i en enkelt gruppe af patienter behandlet med protoner, men uden en randomiseret kontrolgruppe behandlet med fotoner eller anden terapi. Alt i alt betyder dette, at der er et udækket behov for at skaffe mere viden omkring den kliniske fordel ved protonbestråling i bestemte patientgrupper.

I den nylige svenske rapport<sup>1</sup> påpeges det, at den skandinaviske tradition for klinisk forskning samt den omstændighed, at kræftbehandling næsten udelukkende varetages i det offentlige sundhedsvæsen, giver enestående muligheder for at bidrage til den videnskabelige

udforskning af protonterapi. Dette er i kontrast til mange udenlandske centre, hvor flertallet af patienter er privatpatienter. Disse er ikke udvalgt af rent medicinske grunde, men er "selvhenviste" til protonbehandling – sådanne patienter udgør en selekteret gruppe i forhold til hele populationen af patienter med en given kræftsygdom, og vil generelt ikke samtykke til deltagelse i en randomiseret undersøgelse, idet de jo allerede har "valgt" at få protonbestråling.

Et dansk proton/let-ion terapi projekt bør have en stærk komponent af systematisk klinisk forskning som del af sit grundlag, og der vil være meget store samarbejdsmuligheder med specielt det tilsvarende svenske center, der formentlig bliver etableret indenfor den samme tidshorisont.

### ***Nogle sundhedsøkonomiske betragtninger***

Proton/let-ion terapi kan producere dosis-fordelinger, der rent fysisk ikke kan realiseres med fotonstråling. Omvendt kan enhver behandlingsplan, planlagt med fotonstråling, leveres bedre med protoner. Det er blevet sagt "at en proton dosisplan *altid* kan gøres bedre end en foton dosisplan"(Suit<sup>7</sup>). Hvis begge strålingstyper var til rådighed for hver enkel patient – og prisen for en behandling var nøjagtig den samme – ville samtlige patienter formentlig få protonbehandling. Med den nuværende teknologi er der imidlertid et betydeligt pris-differentiale til fordel for fotonstråling. De oftest citerede overslag er, at mens en fotonbehandling koster ca. €8.000, vil den tilsvarende protonbehandling koste ca. €20.000<sup>8</sup>. I lyset af den nuværende forskel i pris mellem de to strålingstyper er det en opgave for klinisk eksperimentel forskning at identificere de patienter, hvor fordelene i dosisfordelingen ved proton/let-ion terapi giver anledning til en tilstrækkelig forbedring i behandlingsresultatet til at retfærdiggøre den højere pris.

Det er sandsynligt, at pris-differentialet vil mindskes, hvis protonterapi bliver indført bredt. Det er også nærliggende at forvente, at den bedre dosisfordeling fra proton/let-ion strålebehandling vil blive anvendt til at reducere antallet af fraktioner, der leveres til den enkelte patient<sup>9</sup>, hvorved prisen per patient naturligvis reduceres. Tilsvarende kan man forestille sig, at en del af stråledosis leveres med fotoner, til et relativt stort volumen, hvorefter en yderligere dosis leveres til et mindre, skarpt defineret volumen, hvor risikoen for recidiv vurderes til at være størst. Dette vil igen mindske pris-differentialet mellem en foton-proton og en traditionel foton behandling.

Under alle omstændigheder må proton/let-ion behandling stadig anses for at være under udvikling fra et medicinsk/onkologisk perspektiv og en egentlig sundhedsøkonomisk analyse vil først være mulig, når den bliver en etableret standardbehandling for bestemte patientgrupper. Det er hævet over enhver tvivl at, til visse patientgrupper vil proton/let-ion behandling være det bedste behandlingstilbud, selv med det nuværende prisleje. Formålet med klinisk forskning og udvikling er derfor ikke at bevise eller modbevise, at protonbehandling er et nyttigt supplement til fotonbehandling, men snarere at definere protonbehandlingens rolle i behandlingstilbuddet for den givne patient.

### ***Antal patienter, der potentielt vil have gavn af proton/let-ion behandling***

I forbindelse med argumentationen for etablering af proton/let-ion behandlinger i Frankrig, Italien, Sverige og Østrig er der lavet uafhængige overslag over hvilken andel af strålebehandlede patienter, der ville have gavn af proton/let-ion behandling. Trods forskelle i den anvendte metode er disse skøn overraskende konsistente, de falder alle i intervallet fra 13% til 16% af alle patienter, der modtager strålebehandling. På trods af denne konsistens, er skønnene dog behæftede med betydelig usikkerhed og må siges at være af forholdsvis begrænset værdi for en eventuel beslutning om etablering af proton/let-ion terapi i Danmark. Andelen af patienter, der henvises til proton/let-ion behandling vil afhænge af pris-differentialet overfor fotonterapi, der igen vil afhænge af den detaljerede behandling, der

gives. Den fremtidige andel vil endvidere afhænge stærkt af den klinisk-eksperimentelle forskning, der vil blive udført i nærmeste år. Et dansk proton/let-ion-terapiprojekt vil kunne blive en væsentlig partner i dette internationale forskningssamarbejde.

### **Referencer**

Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G et al. Number of patients potentially eligible for protontherapy. *Acta Oncol.* 2005;44:836-849.

Nordmark M, Bentzen SM, Rudat V et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol.* 2005;77:18-24.

Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:83-88.

Mu X, Bjork-Eriksson T, Nill S et al. Does electron and proton therapy reduce the risk of radiation induced cancer after spinal irradiation for childhood medulloblastoma?: a comparative treatment planning study. *Acta Oncol.* 2005;44:554-562.

Bentzen SM. A user's guide to evidence-based oncology. *Eur J Cancer Supplements.* 2003;1, S6:77-91.

Lodge M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Jefferson TO. A systematic literature review of the clinical and cost effectiveness of hadron therapy in cancer. *Lancet.* In press.

Suit H, Goldberg S, Niemierko A et al. Proton beams to replace photon beams in radical dose treatments. *Acta Oncol.* 2003;42:800-808.

Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2003;15:S37-S50.

Bentzen SM. High-tech in radiation oncology: should there be a ceiling? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:320-330.

## BILLEDDIAGNOSTIK

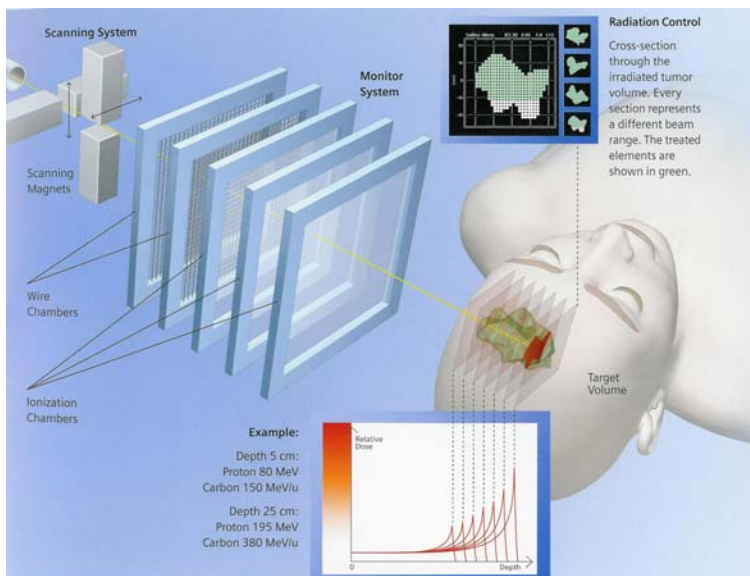
Strålebehandling med partikelterapi er afhængig af en optimal diagnostisk udredning af patientens kræftsygdom, således at strålebehandlingen afsættes præcis i de sygdomsområder, der er identificeret med billeddiagnostik. Da partikelterapi er særlig præcis, er en optimal billeddiagnostik særlig vigtig. Brug af billeder i forbindelse med partikelterapi falder i 3 hovedområder:

A) Initial diagnostik og stadieinddeling til afklaring af sygdommens udbredelse og til planlægning af stråleterapi

B) Positioneringen af patienten i partikelterapi anlægget

C) Billeddiagnostik til evaluering af behandlingseffekten efter partikelterapi er givet

A. Initial diagnostik og stadieinddeling anvendes dels til afklaring af sygdommens udbredelse og dels til planlægning af partikelterapi. Analogt med forholdene ved planlægning af IMRT bør man anvende den mest hensigtsmæssige billeddiagnostiske modalitet ved hver enkelt sygdom, således at fordelene ved partikelterapi kan udnyttes bedst muligt. De hyppigst anvendte metoder er CT scanning, PET/CT scanning, MR scanning med MR spektroskopi, SPECT/CT med molecular imaging og i fremtiden MR kombineret med PET.



Afhængig af patientens sygdom, lokalisation og type vælges den mest optimale, diagnostiske modalitet, hvor alle modaliteter bør være tilgængelige i et tæt samarbejde mellem de billeddiagnostiske teams og de radioterapeutiske teams, der skal varetage partikelterapi stråleplan-lægningen. Pga. den særlige teknik, hvormed beam eller partikelstråle afsættes i små punkter i skiver af tumorer er en meget præcis tumorindtegning nødvendig. Kombinationer af avanceret

billede-diagnostik kan være nødvendig med image fusion af adskillige metoder. CT, UL og MR kan visualisere anatomiske strukturer. PET, SPECT, MRS, kontrast UL, CT og MRI kan desuden visualisere funktionelle parametre. Valg af kombinationen af billeddiagnostik til stråleplanlægning vil typisk følge de nuværende principper for valg af billeddiagnostik ved IMRT.

PET/CT: Hoved/hals cancer, lymfom, lungecancer, mesotheliom gastrointestinal cancer, gynækologisk cancer.

MR og MRS: Hjernetumorer, CNS tumorer, hoved/hals cancer, prostata cancer, eventuel gynækologisk cancer.

MR og PET: Hjerne, CNS, sarkom, gynækologisk cancer.

3D ultralyd: Gastrointestinal cancer, esophagus, lever, pancreas, ventrikel og rectum.

Molecular imaging med nye tracere, som f.eks. PET med  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM til visualisering af tumorhypoxi i 3D afbildning kan vise særlige hypoxiske områder i tumor, der skal have højere behandlingsdosis. Ligeledes kan nye tracere formentlig afsløre celle densitet, også mhp. 3D dosis tilpasning efter denne parameter. Området vil være et vigtigt forsknings- og udviklingsområde i grænselandet mellem radioterapi/onkologi og billeddiagnostik med diagnostisk radiolog og klinisk fysiologi & nuklearmedicin. Samtidigt med vigtigt samarbejde til naturvidenskab og teknisk videnskab med computing, 3D matematisk modellering af billeder, udvikling af nye PET tracere og nye MR markører.

#### B. Patientpositionering

Positioneringen af patienten er ligesom ved IMRT uhyre vigtig, således at den tumor, der er beskrevet med nøjagtig billeddiagnostik bliver placeret nøjagtigt i strålefeltet som planlagt..

Positioneringsverifikationen kan foretages f.eks. med CT med et sliding gantry, med traditionel røntgen eller cone-beam CT. Behandlingsrummet med fikseret beam-line kan udstyres med C-arm med cone-beam CT/konventionel røntgen. Positioneringen af C-armen vil være varierende og kan f.eks.monteres til en loftshængt robot. Systemet kan udbygges med respirationsgating med samme teknik som ved IMRT.

Ved partikelterapi kan den angivne dosis i patienten i princippet visualiseres ved hjælp af såkaldt "in-beam PET teknik". Området er et forskningsområde med henblik på afklaring af vigtigheden for dosimetri/optimal terapi.

#### C. Billeddiagnostik til evaluering af behandlingseffekt efter partikelterapi anvendes på samme måde som billeddiagnostik anvendes i forbindelse med IMRT behandling. CT, UL og MRI kan følge størrelsen af tumoren morfologisk. PET, SPECT, MRS, MRI, CT og kontrast UL kan desuden visualisere funktionelle parametre, og også ved evaluering af behandlingseffekt er fusion mellem disse morfologiske og funktionelle informationer vigtig. De gentagne billeddiagnostiske undersøgelser kommer til at indtage en meget vigtig plads, både til monitorering af behandlingen og prognostisk, men også i egentlige feed-back loops mhp. justering af terapiplanen.

Området er særligt krævende, fordi det fordrer et tværdisciplinært samarbejde mellem radioterapi og billeddiagnostik, inddragende både læger, fysikere, ingeniører, IT-eksperter og kompetent personale (radiografer, bio analytikere og sygeplejersker). Erfaring med IMRT og avanceret billeddiagnostik med: multi-slice CT, MR, MRS, PET/CT og multi-slice SPECT/CT med molecular imaging og nye tracere til PET-scanning er nødvendig. CT, MRI og kontrast UL kan også visualisere funktionelle parametre. En videreudvikling af disse metoder og gerne fusion med andre funktionelle modaliteter som PET og SPECT har spændende perspektiver.

Billeddiagnostik til dosisplanlægning, patientpositionering og behandlingskontrol vil være et forsknings- og udviklingsområde, både for sundhedsvidenskab i bred forstand med radioterapi/onkologi og de billeddiagnostiske specialer, men også med samarbejde inddragende basal naturvidenskab og teknisk videnskab.

Forskningskonsortier på tværs af fag, område og discipliner, omfattende sundhedsvidenskab, naturvidenskab og teknisk videnskab er nødvendige for at

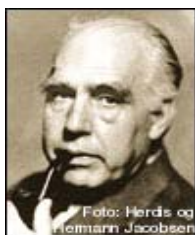
udnytte teknikken optimalt. Med tæt kontakt og samarbejde med forskning og udvikling i de danske og internationale parter i DANLITE-konsortiet.

## FORSKNING, UDVIKLING OG UDDANNELSE

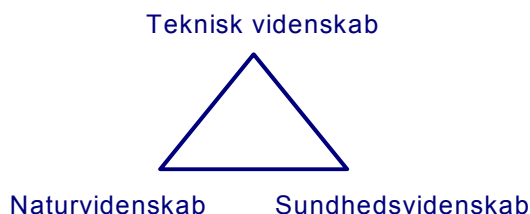
Etablering af et partikeltherapianlæg i Danmark vil skabe unikke muligheder for forskningsmiljøer på højeste internationalt niveau inden for naturvidenskab, teknisk videnskab og sundhedsvidenskab. Særlig inden for medicinsk fysik og teknologi vil der være muligheder for fremragende forskning i krydsfeltet mellem de tre områder.

Nobelpristageren Niels Bohr anbefalede at styrke forskningen i trekanten mellem naturvidenskab, teknisk videnskab og sundhedsvidenskab, og han dyrkede selv området i samarbejde med den danske fysiolog og Nobelpristager August Krogh. Niels Bohr var sammen med György de Hevesy "far" til nuklearmedicinen med forskning udført på Niels Bohr Institutet, Finseninstitutet og Rigshospitalet i 1920'erne og 30'erne. (Hevesy fik Nobelprisen for arbejdet i 1944).

Niels Finsen arbejdede i spændingsfeltet mellem de tre nævnte videnskabelige områder, og udviklede lysterapi til behandling af hudtuberkulose og fik Nobelprisen for sit banebrydende arbejde i 1903. I "Lys og Liv på ny" gentager Niels Bohr i 1962, at dansk forskning har store muligheder i fremtiden i krydsfeltet mellem de tre videnskabelige områder.



Niels Bohr



György de Hevesy

Styrket forskning mellem teknisk videnskab, naturvidenskab og Sundhedsvidenskab, Niels Bohr 1962.

En stærk historisk tradition er ikke nok at bygge på, de aktuelle og fremtidige muligheder er naturligvis det vigtigste. Aktuelt er der voksende samarbejde og interessefællesskab på kryds og tværs mellem institutioner og områder inden for naturvidenskab, teknisk videnskab og sundhedsvidenskab i Danmark.

Den fremtidige forskning i relation til partikeltherapianlægget vil blive forankret i disse institutioner, og i høj grad være åben for forskningssamarbejde på tværs af Danmark, inddragende Århus Universitet og Odense Universitet og også nordisk og andet internationalt samarbejde.

### Forskningsindsatsen falder i flere hovedområder:

Udvikling af acceleratorfysik og synchrotroner. Teorisk og anvendt fysik.

Partiklers vekselvirkning med stof. Lige siden Niels Bohrs dage har det været et område, hvor danske fysikere har været førende. Professor Peter Sigmundt, Odense har igennem de seneste år udviklet ny teoretisk model til beregning af nedbremsning ioner i materiale og ved Århus Universitet er ny erkendelse omkring den såkaldte "Bargaseffekt" opnået igennem opsigtsvækkende eksperimenter på CERN.

Medicinsk fysik med udvikling af dosimetri, med nye teknikker til måling af afsat dosis i væv. Dosimetri af partikelstråling er vigtig i et partikeltherapianlæg til kvalitetssikring af dosisplaner. Dosimetrien fra partikelstråling er forskellig fra og mere kompleks end dosimetri for røntgenstråling og konventionel stråleterapi. Flere institutioner og hospitaler har deltaget i udviklingen inden for området, og bl.a. Risø arbejder sammen med Rigshospitalet på en ny dosimetri baseret på termoluminiscens.

Strålebiologi i bred forstand, inkluderende tumorbiologi og effekt af stråling på kræftvæv og normalvæv. Et bredt samarbejde bl.a. med Århus Universitet, University of Madison, USA, Biotech research and Innovation Centre på Københavns Universitet, Finsenlaboratoriet på Rigshospitalet og Panum Institutet. Desuden med relation til Cluster for Molecular Imaging.

Samarbejde med Compact Light Source, den nye minisyncrotron på HCØ/Niels Bohr Institutet.

Udvikling af ny IT-teknologi til 3D/4D billeder , udvikling af brug af matematisk information i dynamiske billeder og nye kinetiske modeller.

Molecular Imaging med nye tracermolekyler til PET/CT-scanning og SPECT/CT-scanning til præcisionsstrålebehandling efter bedre billeddiagnostik.

Udvikling af avanceret 3D/4D-billeddiagnostik med MR og MR-spektroskopi, højfelts-MR, multislice CT-scanning med 64 og 256 slices.

PET/CT-scanning med nye tracere og ny teknik i kombination med molecular imaging og samarbejde med Cluster for Molecular Imaging på Panum Institutet.

Udvikling af 4D-billeddiagnostik til præcisionsstrålebehandling. Optimeret billeddiagnostik i dosisplanlægningen på baggrund af PET/CT, højfelts-MR med spektroskopi og multislice CT. Udvikling af 3D/4D med yderligere udnyttelse af matematisk information i billeder. I samarbejde IT Universitetet, Institut for Matematisk Modellering og Ørsted, Danmarks Tekniske Universitet og Seattle.

I Århus er nyligt etableret en forskerskole i molekylær kræftforskning. I forbindelse med denne forskerskole vil der kunne etableres en række ph.d.-studier med henblik på forskning og udvikling indenfor partikelbestråling.

### ***Klinisk forskning***

Udvikling af IMPT, intensitetsmoduleret dosisplanlægning til partikelterapi med passende dosismodulation.

Udvikling af nye behandlingsparadigmer for patienter i partikelterapi ved bl.a. lunge-, bryst-, prostata-, sarkom, cervixcancer og hos børn. Udvikling af optimale dosisprotokoller, fraktionering.

Udvikling af partikelterapi hos børn, i særligt internationalt samarbejde. Rigshospitalet har frontlinieekspertise inden for nuklearmedicin og PET hos børn med internationalt samarbejde, bl.a. via Pediatric Nuclear Medicine Network og telemedicinsk samarbejde med førende centre i USA.

Prospektive, kontrollerede kliniske protokoller til evaluering af behandlingseffekt, mortalitet, morbiditet og livskvalitet hos patienter i partikelterapi overfor konventionel stråleterapi bl.a. hos patienter med lunge-, bryst-, prostata-, sarkom og cervixcancer.

Udvikling af ny medikoteknik, nye metoder og arbejdsgange i forbindelse med partikelterapi.

Udvikling af nye modeller til afvikling af patientbehandling efter lean-metoden.

Sundhedsøkonomiske modeller i relation til partikelterapi.

**Fordelingen mellem forskning og klinisk patientbehandling** bør tilrettelægges, således at gives gode muligheder for optimal udnyttelse for begge områder. Patienterne vil naturligt indgå i kliniske forskningsprojekter, som naturligt led i deres behandling. Forskningstid vil typisk blive med eksperimenter om aftenen og i week-ender, således at kapaciteten på det kostbare udstyr udnyttes næsten døgnet rundt.

Et partikeltherapianlæg har klinisk patientbehandling som primært mål, og forskning som et meget vigtigt integreret led.

### ***Uddannelse:***

For læger er der aktuelt mangel på onkologer. Et partikeltherapianlæg vil formentlig tiltrække læger fra hele verden m.h.p. forskning, udvikling og nye kliniske protokoller. Det vil have positiv afsmittende effekt, og formentlig give bedre muligheder for rekruttering af onkologiske læger generelt i landet.

På uddannelsesområdet vil et partikeltherapianlæg give mulighed for afsmittende positiv effekt på den prægraduate uddannelse inden for naturvidenskabelige kandidatuddannelser, teknisk videnskabelige uddannelser bl.a. på Danmarks Tekniske Universitet og på sundhedsvidenskabelige uddannelser.

Der planlægges etablering af ph.d.-skole indenfor biomedicinsk fysik og teknologi, og denne vil give mulighed for uddannelse af ph.d.'ere inden for natur-, teknik-, IT- og sundhedsområderne: til forskning, hospitaler og Dansk Industri.

Der er behov for uddannelse af kandidater inden for naturvidenskab og teknisk videnskab også til sundhedsvæsenet. Et partikeltherapianlæg vil kunne styrke de nye eliteuddannelser med forskningsbaseret uddannelse på den absolutte frontlinie, og et spændende og attraktivt område med gode karrieremuligheder og et internationalt elitært niveau vil virke tiltrækkende for de unge.

### ***Samarbejde med industrien.***

Etablering af et partikeltherapianlæg i Danmark vil styrke forskningssamarbejdet mellem Dansk Industri og universiteter og hospitaler. Anlægget vil danne basis for et innovativt forsknings- og udviklingssamarbejde mellem industri og de tekniske, naturvidenskabelige og sundhedsvidenskabelige områder og vil give mulighed for en frugtbar erfaringsudveksling i mellem slutbruger og producenten.

Et dansk partikeltherapianlæg vil skabe muligheder for en fremtidig dansk videreudvikling af partikelterapi og medvirke til at, at Dansk Industri kan opdyrke nye områder på basis af brugerdrevet innovation. Yderligere vil den strategisk vigtige position for acceleratorfysisk styrkes.

ATV, Akademiet for de tekniske videnskaber, anbefaler i deres rapport *Mediko- og Sundhedsteknologi og muligheder og valg* fra april 2005: "En traditionel dansk styrke er etablering af samarbejder på tværs af sektorer i samfundet – mellem industri, forsknings- og uddannelsesinstitutioner, myndigheder m.v. Det skal vi blive endnu bedre til inden for det mediko- og sundhedsteknologiske felt, hvor navnlig samarbejdsrelationer mellem sundhedssystem og industri kan forbedres. I Danmark er der en underskov af små og mellemstore producenter, innovationsvirksomheder, distributører og underleverandører af medikoteknisk udstyr ved siden af de større industrivirksomheder. Der er grøde i denne del af dansk medikoindustri, og det er vigtigt, at disse mindre virksomheder også får rammer og muligheder, så de kan finde og opdyrke nye markedssegmenter på dansk udviklede medikotekniske produkter. "

Den danske medikoindustri er generelt meget stærkt, den stærkeste globalt målt med omsætning pr. capita. Et dansk partikeltherapianlæg vil kunne medføre øget produktion på såvel store områder, som for mindre nicheproduktion.

### **Konklusion**

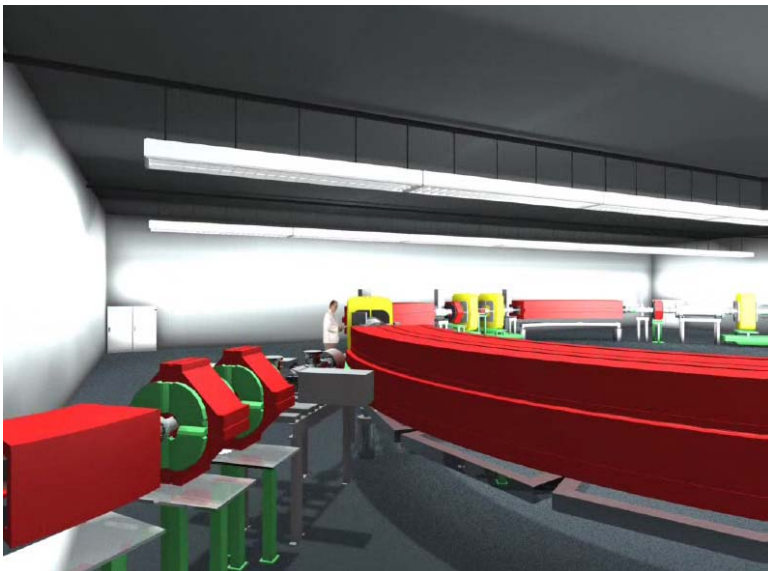
Et dansk partikeltherapianlæg vil medføre positive aspekter for forskning & udvikling og for vores uddannelsesinstitutioner vil der skabes muligheder for eliteuddannelser både præ- og postgraduat. Forskningen vil få et dramatisk løft i krydsfeltet mellem naturvidenskab, teknisk videnskab og sundhedsvidenskab, og vi vil kunne udvikle en unik, stærk dansk forskning i grænselandet mellem disse områder, som anbefalet af Niels Bohr.

## INDUSTRIELLE ASPEKTER

### *Partikel-terapi betydning for dansk industri*

Partikel terapi er et af de nye medikotekniske områder, hvor dansk industri spiller en væsentlig rolle med et anseligt højteknologisk eksportpotentiale. DANFYSIK, en højteknologisk SMV, som er én af verdens førende leverandører af acceleratoranlæg til forskningsverdenen, indgik for nylig en aftale med Siemens Medical Solutions om turnkey leverance af alle de synkrotronbaserede acceleratoranlæg til Siemens' partikeltherapisystemer. Hermed finder dansk acceleratorteknologi også anvendelse i et meget større omfang til behandling af kræftpatienter.

DANFYSIKs andel af hvert enkelt af disse partikeltherapianlæg har et omfang der svarer til 15-20 % af prisen for hele systemet, og det vurderes forsigtigt, at denne aktivitet i løbet af 2-3 år vil udgøre en årlig dansk eksportværdi på 400-500 mio.kr. En stor del af de komponenter, der indgår i disse anlæg vil blive fremstillet af danske underleverandører indenfor maskin- og elektronikindustrien. Danske virksomheder kommer hermed til at spille en væsentlig rolle i udvikling og fremstilling af denne nye lovende teknologi til kræftbehandling, som vil være vidt udbredt i verden i løbet af de kommende 5 år.



Desuden vil opgaver indenfor udvikling, design, integration, installation og test af disse anlæg beskæftige et stigende antal ingeniører, fysikere og andre specialister med viden indenfor magnetteknologi, effektelektronik, IT, vakuum, radiofrekvens teknologi, digital elektronik, sikkerhed og kvalitet. Dette er områder, hvor der i dag findes stærke kompetencer på de forskellige danske højere uddannelsesinstitutioner.

5. april 2006

Etablering af et partikeltherapianlæg i Danmark vil yderligere styrke dansk industris internationale muligheder indenfor partikel terapi. Et sådant anlæg vil danne basis for et innovativt forsknings- og udviklingssamarbejde imellem industri og de tekniske, naturvidenskabelige og sundhedsvidenskabelige områder, ligesom det vil give mulighed for en frugtbar erfaringsudveksling imellem slutbruger (hospitalspersonalet) og producenten. Dette vil skabe gode muligheder for en fremtidig dansk videreudvikling af partikelterapi, og dermed medvirke til at sikre, at dansk industri fortsat kan fastholde sin strategisk vigtige position på området.

Nedenstående anbefaling er citeret fra ATV's rapport "Mediko- og sundhedsteknologier – muligheder og valg" (ATV April 2005):

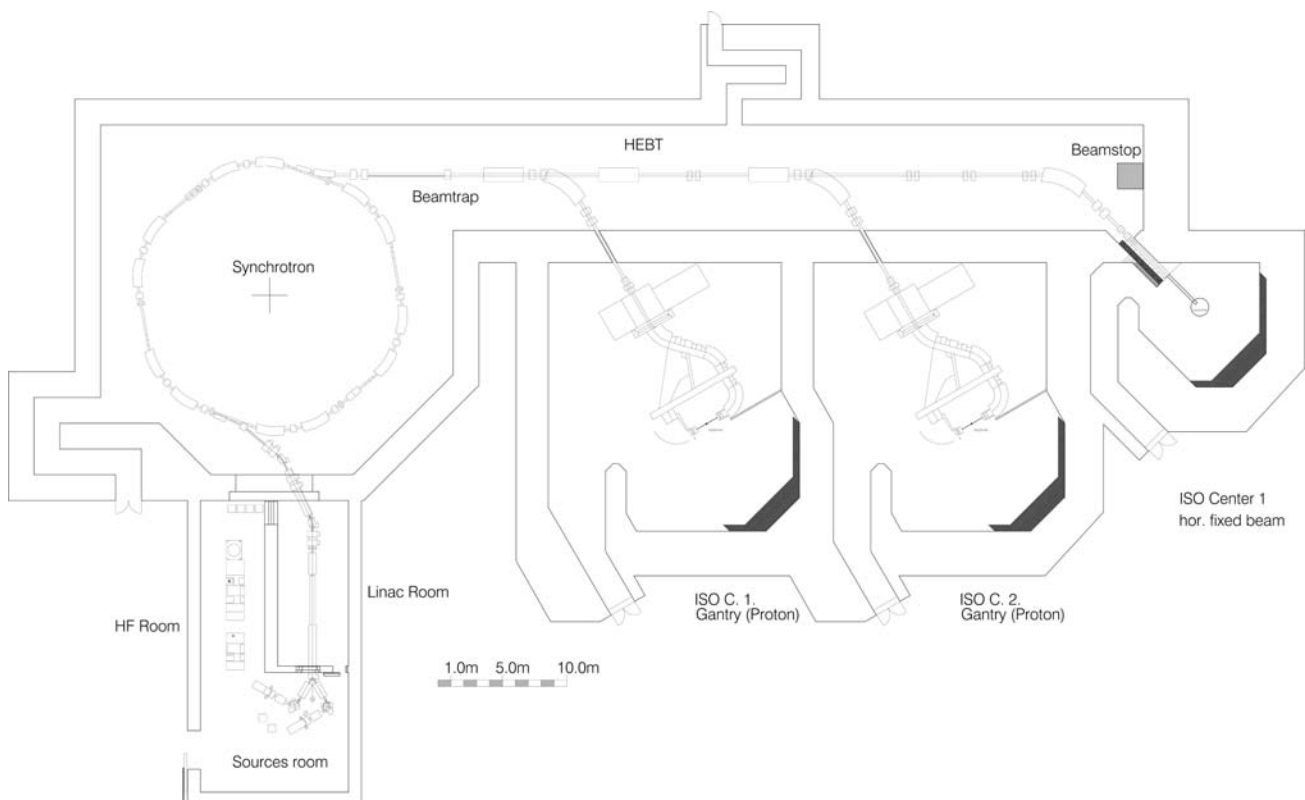
*”En traditionel dansk styrke er etablering af samarbejder på tværs af sektorer i samfundet – mellem industri, forsknings- og uddannelsesinstitutioner, myndigheder, mv. Det skal vi blive endnu bedre til inden for det mediko- og sundhedsteknologiske felt, hvor navnlig samarbejdsrelationer mellem sundhedssystem og industri kan forbedres. I Danmark er der en underskov af små og mellemstore producenter, innovationsvirksomheder, distributører og underleverandører af medikoteknisk udstyr ved siden af de større industrivirksomheder. Der er grøde i denne del af dansk medikoindustri, og det er vigtigt, at disse mindre virksomheder også får rammer og muligheder, så de kan finde og opdyrke nye markedssegmenter for dansk udviklede medikotekniske produkter.”*

## ØKONOMI

### Anlæg og økonomi

Der er taget udgangspunkt i, at der stiles mod etablering af en fremtidssikret løsning med et kombineret ion/protonanlæg frem for et rent protonanlæg. Gruppen har desuden forudsat, at der etableres et anlæg med en synkrotron (accelerator) og tre behandlingsrum, hvoraf et er med såkaldt "fixed beam" og to er med Gantry. Etablering af et sådant anlæg kræver et areal på minimum 12.000 m<sup>2</sup> evt. i to plan.

Synkrotron- og behandlingsdelen af et sådant anlæg (dog med fire behandlingsrum) er beskrevet i nedenstående skitse:



Anlægget bør placeres tæt på et klinisk miljø med adgang til avanceret diagnostik og en bred vifte af kliniske specialer. Anlægget er desuden forudsat at skulle modtage patienter fra hele Norden og bør derfor ligge nær en international lufthavn.

Et anlæg som det her beskrevne findes ikke tilsvarende noget sted i verden. Dette vanskeliggør selvsagt vurderingen af hvilke udgifter, der er forbundet med anlæggets etablering og drift. Dog er der inden for de senere år udarbejdet en række projekter med forslag om etablering af sammenlignelige anlæg, og hvori indgår relativt detaljerede overslag over anlægs- og driftsøkonomi (bl.a. SPTC; Sverige, 2003 og ETOILE, Frankrig, 2004). I det omfang et eller flere af disse forslag realiseres inden for den nærmeste fremtid vil der kunne foreligge et erfaringsgrundlag, der kan anvendes i den videre planlægning af det danske anlæg. Således forventer gruppen, at der inden for det næste halve år vil være gennemført udbud af et anlæg i Østjylland.

De udenlandske projektforslag peger på, at de samlede etableringsudgifter ved et anlæg som det beskrevne, vil være i størrelsesordenen 130 mio. Euro svarende til knapt 1 mia. kr. Heraf

vurderer gruppen, at op mod 300 mio. kr. skal anvendes på de bygningsmæssige rammer, mens den resterende del vedrører bestyknning af anlægget med synkroton m.v.

Overslaget over anlægsøkonomi er naturligvis behæftet med betydelig usikkerhed. Etableringen vil skulle gennemføres som et offentligt udbud og prisen vil bl.a. afhænge af markedssituationen på udbudstidspunktet.

Efterhånden som der bliver etableret anlæg rundt omkring i verden, kan det desuden ikke udelukkes, at der kan komme visse prisfald på apparatursiden (omend det nok de første mange år er mere sandsynligt, at en billiggørelse i stedet udmøntes i mere avanceret teknologi til samme pris).

Endelig vil det have en vis betydning, hvilke faciliteter og hvilket apparatur der i forvejen er til rådighed på det sted, man vælger at placere anlægget. I det omfang der f.eks. er tilstrækkelig scanner-kapacitet til planlægningsformål vil man kunne spare udgiften til 1-2 scannere. Den samlede udgift taget i betragtning vil der dog næppe være tale om betydende besparelser.

I flere af de foreliggende rapporter er der foretaget beregninger af de årlige driftsudgifter i tilknytning til anlægget. Der er dog en vis variation i forslagene, ligesom det kan være vanskeligt at gennemskue hvilke udgifter der er medregnet og dermed hvordan variationerne opstår. En mulig grund til forskellene kan være forskellige forudsætninger med hensyn til antallet af patienter, der forventes behandlet på de forskellige anlæg, ctr. hvor stor en del af kapaciteten, der forventes anvendt på forskning og udvikling.

Det franske ETOILE-projekt forekommer umiddelbart at være det europæiske projekt, der med hensyn til selve anlægget og forudsætningerne for dets benyttelse bedst kan sammenlignes med DANLITE-projektet. I ETOILE-projektet er det forudsat, at der i fuld drift efter en 2-årig indkøringsperiode kan behandles 1.000 patienter årligt, mens den resterende kapacitet anvendes til forskning og udvikling. Hertil er forudsat, at der skal bruges 84 fuldtidsansatte medarbejdere. Med anvendelse af en gennemsnitsløn for alle medarbejdergrupper på 375.000 kr. pr. år vil den årlige lønudgift være i størrelsesordenen 32 mio. kr.

Hertil kommer udgifter til intern og ekstern service, samt øvrige driftsudgifter. Arbejdsgruppen anslår, at de samlede udgifter hertil kan være i størrelsesordenen 20 mio. kr.

De samlede årlige driftsudgifter til et partikeltherapianlæg skønnes til godt 50 mio. kr.

## **REKRUTTERING AF PERSONALE**

Til drift af et partikeltherapianlæg kræves personale med kendskab til nuklearforskning og acceleratorteknologi. Danmark har som tidligere nævnt lang tradition for forskning i disse emner. Der vil umiddelbart ikke være problemer i at rekruttere fysikere til drift af et anlæg på dansk grund. Anlægget vil tiltrække medarbejdere fra hele verden, der kan deltage i både drift og forskning, og det internationale.

### ***Rekruttering af læger med radioterapeutisk ekspertise***

Et af de alvorligste problemer inden for klinisk radioterapi er rekruttering af læger med kendskab til området. På grund af radioterapiens voldsomme vækst inden for de senere år er problemet verdensomspændende. En forudsætning for at etablere et partikeltherapianlæg i Danmark er, at det ikke går ud over den øvrige kræftbehandling i Danmark i en startfase af et sådant anlæg. I henhold til acceleratortrapporten kalkulerer man normalt med 2,5 læge per accelerator. Et anlæg med to eller tre Gantry vil således kræve fem – syv læger for at kunne klare den daglige drift. Etablering af et partikeltherapianlæg vil give nogen aflastning for den konventionelle strålebehandling. Der er i øjeblikket en stigende interesse blandt yngre læger for stråleterapi, og man må regne med, at etablering af et sådant anlæg i Danmark vil øge interessen betydeligt. Ser man på udenlandske erfaringer, ser det ud til, at man kan rekruttere udenlandske læger med stor ekspertise uden større problemer. Etablering af et dansk partikelanlæg vil generelt forbedre mulighederne for at øge kvaliteten inden for dansk radioterapi.

### ***Rekruttering af Billeddiagnostiker***

På verdensplan er der generelt mangel på læger med billeddiagnostisk ekspertise og uddannelse inden for diagnostisk radiologi og nuklear medicin. I Danmark har der gennem de sidste år er en stærkt øget interesse for at uddanne sig inden for disse specialer. Billeddiagnostikere med detaljeret kendskab og erfaring i radioterapi er en nødvendig for at kunne hjælpe moderne højpræcisions strålebehandling. Dette gælder i endnu højere grad i forbindelse med partikelterapi. Der har været udtrykt stor interesse om samarbejde fra billeddiagnostikere i radioterapi, og med de erfaringer man har i Danmark bl.a. fra Rigshospitalet med at tiltrække danske såvel som udenlandske læger, synes det muligt at skaffe kvalificeret personale. Man må samtidig regne med at etablering af et sådant anlæg vil højne uddannelse, forskning og udvikling inden for det tre- og firedimensionale diagnostiske område.

### ***Rekruttering af hospitalsfysikere***

Gennem en årrække var der i Danmark store problemer med at skaffe kvalificerede hospitalsfysikere til radioterapeutiske centre. Gennem et øget samarbejde mellem Danmark og Sverige, samt optimering af uddannelsen synes dette problem at være løst. Der har de seneste år ikke været problemer med at rekruttere uddannelsesfysikere med bred videnskabelig baggrund. Det er ligeledes lykkedes at rekruttere fysikere fra udlandet, og specielt har mange svenske fysikere været tiltrukket af de højteknologiske miljøer i Danmark. Etablering af partikeltherapianlæg i Danmark vil utvivlsomt øge denne interesse, og der påregnes ikke problemer med at rekruttere højt kvalificerede hospitalsfysikere.

## **GEOGRAFISK PLACERING**

En underarbejdsgruppe har drøftet den mulige placering af et partikelaccelerator-anlæg og den dertil knyttede økonomi.

En af mulighederne, som gruppen har undersøgt, er at placere anlægget på Rigshospitalet. Umiddelbart skønnes dette at være muligt hvis anlægget bygges i 2 etager under jorden svarende til den nuværende Radioterapiklinik.

I denne rapport er flere steder anført, at de fleste kliniske erfaringer fra partikeltherapianlægget stammer fra forskningsanlæg, hvor hovedformålet har været fysisk forskning. Anlæggene har typisk haft mulighed for i en kortere eller længere periode af året at kunne tilbyde patienter strålebehandling. Anlæggene har ikke primært været konstrueret med henblik på patientbehandling, og det har givet ulemper og kvalitetsforringelser for patienter og det medicinske personale, som behandler patienterne.

Verden over etableres nu en række kliniske anlæg. En del af disse etableres uden direkte kontakt til universitetsklinikker/hospitaler. En sådan placering fordyrer etableringen og besværliggør den daglige drift. Placering i tilknytning til hospital med stor onkologisk klinik og internationalt ekspertniveau indenfor radioterapi er mest hensigtsmæssigt.

Af forskningsmæssige årsager vil det også være hensigtsmæssigt at placere anlægget i tæt relation til et fysik-universitetsinstitut af hensyn til de forskningsmæssige aspekter.

Etablering af et partikelanlæg på Rigshospitalet, som i forvejen rummer de nødvendige medicinske faciliteter incl. moderne billeddiagnostik og højteknologisk radioterapi er ideél. Hospitalet ligger i tæt relation til Niels Bohr Instituttet og varetager uddannelse af medikotekniske civilingeniører i samarbejde med Danmarks Tekniske Universitet. Der er nedenstående skitseret en mulig placering. Relation til et stort klinisk kræftcenter med forskningsaktivitet er en nødvendighed.

# DET STRATEGISKE FORSKNINGSRÅD

Fremtidens forskningsinfrastruktur er en rapport lavet af Det Strategiske Forskningsråd, der kortlægger behov og forslag til strategi indenfor nye større forskningsinfrastrukturer i Danmark. Rapporten kom i 2005.

## Definition:

*Forskningsinfrastrukturer tjener som væsentlige værktøjer for forskersamfundet. De anvendes inden for alle forskningsområder fra samfundsvidenskab til astronomi over genomics og nanoteknologi. Forskningsinfrastrukturer kan eksempelvis være biblioteker, databaser, biologiske samlinger, rentrumsfaciliteter, kommunikationsnetværk, forskningsskibe, satellit- og flyobservationsfaciliteter, kystobservationsstationer, teleskoper, synkrotroner, acceleratore osv.*

*Forskningsinfrastrukturer kan være lokaliseret på et eller flere steder eller være virtuelle.*

Fra rapporten:

## **Forord**

"Dansk forsknings evne til at bevare en fremtrædende position, fastholde og tiltrække de bedste partnere og forskere samt bidrage til økonomisk vækst og en gunstig samfundsudvikling afhænger af, at der er adgang til den mest avancerede infrastruktur."

Dette skrev Videnskabsministeriet til Det Strategiske Forskningsråd (DSF) i 2004 og bad Rådet om at kortlægge eksisterende forskningsinfrastruktur nationalt og internationalt, samt brugen af og behovet for opdatering. Desuden ønskede man en vurdering af behovet for adgang til ny national og international forskningsinfrastruktur samt et forslag til en dansk strategi på området. Det blev understreget, at kortlægningen skulle koncentreres om forskningsinfrastruktur af en størrelsesorden, som lå ud over den enkelte institutions mulighed for anskaffelse.

Denne rapport, som er udarbejdet af en arbejdsgruppe\* nedsat af DSF, fremlægger hermed behovet for opdatering af og nyinvestering i forskningsinfrastruktur. Behovet er vurderet på baggrund af den kortlægning, som arbejdsgruppen har gennemført i løbet af 2005. Vurderingen er, at

- der er et behov for en her og nu investering til opgradering af eksisterende forskningsinfrastruktur på 300 mio. kr.
- der er behov for investering i nye, nationale forskningsinfrastrukturer på minimum 2 mia. kr. over de kommende 8-10 år.
- der er behov for et væsentligt stigende bidrag til deltagelse i nye, internationale forskningsinfrastrukturer over de kommende 8-10 år.

Der er i rapporten fremhævet en række eksempler på de angivne behov for forskningsinfrastruktur inden for og på tværs af fagområder.

\*Arbejdsgruppens medlemmer: Forskningsdirektør Sine Larsen, formand (medlem af DSF's bestyrelse), klinikchef Liselotte Højgaard, direktør Jørgen Kjems og forskningschef Niels Ploug.

### ***Etablering af partikeltherapianlæg til kræftforskning***

Det største enkeltforslag i kortlægningen går på etablering af et center for partikelterapi med tilhørende acceleratoranlæg og patientfaciliteter til kræftforskning med anvendelse af de mest moderne metoder til cancerterapi med højenergetiske partikler (protoner og lette ioner). Et komplet partikeltherapianlæg, inkl. nødvendig diagnostik (MR, CT, PET og røntgen), patienthåndtering, behandlingsplanlægning, certificering, bygninger m.v. vurderes at koste i størrelsesordenen 1 mia. kr. Faciliteten skal bruges til kræftbehandling, men også til forskning inden for sundhedsvidenskab, naturvidenskab og teknisk videnskab. Partikeltherapianlægget vurderes at kunne være klar tre år efter beslutning om etablering.

## KONKLUSIONER OG ANBEFALINGER

Etablering af et partikeltherapianlæg i Danmark vil være en stor fordel for danske kræftpatienter, og allerede fra første dag vil være patienter, der vil have glæde af partikelterapien. Behandling med protoner har en veldokumenteret baggrund og terapi med lette ioner synes lovende inden for visse kræftformer. Lette ioner har en anden radiobiologisk virkning end fotoner og protoner, og der er en teoretisk mulighed for at let-ion bestråling kan åbne helt nye perspektiver for andre fraktioneringsmønstre end de, der anvendes til behandling i dag.

Patientunderlaget i Danmark gør det fornuftigt at etablere et partikeltherapianlæg på dansk grund, og der vil være mulighed for samarbejde med f.eks. Norge. Set fra et klinisk synspunkt vil et anlæg i Danmark have åbenlyse fordele for patienterne. Man undgår at sende en række danske patienter til kræftbehandling i udlandet med alle de gener og komplikationer, som dette medfører især for familier med kræfttramte børn. Et dansk anlæg vil øge interessen for kræftbehandling og tiltrække medicinsk personale nationalt såvel som internationalt, og der er store forskningsmæssige muligheder indenfor både naturvidenskab, teknisk videnskab og sundhedsvidenskab.

Etablering af et partikeltherapianlæg i Danmark vil ikke umiddelbart have indflydelse på "Kræftplan 2" og den udbygning af strålekapaciteten, der er planlagt frem til 2007/8. Anlægget vil over en årrække kunne komme op på en kapacitet svarende til 3-4 acceleratorer, hvilket må indregnes i en fremtidig planlægning om en årrække.

Gruppen anbefaler, at anlægget placeres på Rigshospitalet eller i nær tilslutning hertil, hvor man råder over alle moderne former for behandling og billeddiagnostik. Erfaringer fra udlandet viser, at etableringsomkostningerne af et partikeltherapianlæg uden nærkontakt til et stort universitetshospital øges betydeligt, ligesom det har alvorlige driftmæssige konsekvenser. Anlægget bør ligeledes have tæt kontakt med medikoteknik og universitetsafdelinger med interesse for atom- og acceleratorfysik for at opnå størst forskningsmæssigt udbytte. Relation til Niels Bohr Institutet er således ideél.

I princippet kan partikelterapi leveres af enten en cyklotron eller en synkrotron. Cyklotroner kan for øjeblikket kun levere protonbestråling, medens man med en synkrotron både kan levere protonbestråling og let-ion bestråling. Det er gruppens opfattelse, at protonbestråling til klinisk anvendelse i dag bedst leveres af et synkrotronanlæg. Med en synkrotron åbnes der mulighed for forskning og udvikling inden for let-ion bestråling. Etablering af synkrotronanlæg er dyrere end et rent cyklotronbaseret anlæg. Et protonanlæg kan til gengæld ikke ombygges til at give let-ion bestråling. Det er derfor gruppens anbefaling, at et dansk partikeltherapianlæg bør baseres på en synkrotron med to proton gantry, således at anlægget er fremtidssikret.

Etablering af et dansk anlæg vil have øjeblikkelige fordele for en række kræftpatienter og betydelige forskningsmæssige fordele inden for strålebehandling, radiofysik, radiobiologi, fysik og medikoteknik og vil øge samarbejdet mellem stærke danske forskningsområder indenfor naturvidenskab, teknisk videnskab og sundhedsvidenskab. Placering af et anlæg i Danmark vil få stor industriel betydning inden for udvikling af acceleratorteknikker og

tilgrænsende områder og vil på sigt kunne øge Danmarks eksportmuligheder inden for denne nicheproduktion og dermed placere Danmark helt i frontlinien.