

Er protonstråling mindre skadelig enn røntgenstråling?

Inga Solgård Juvkam har studert den biologiske effekten av protonstråling kontra tradisjonell strålebehandling med røntgenstråling av normalt vev i hode-halsområdet.

 KARI ØVERBY, UIO

Til tross for lavere stråledose ved protonstråling viser funnene til Juvkam at protonstråling gir mer skade i munnslimhinnen og i spyttkjertler enn røntgenstråling. Før protonbehandling er det derfor viktig med god planlegging av behandlingen slik at så lite som mulig av normalt vev blir bestrålt.

Røntgenstråling er den vanligste formen for stråleterapi brukt i kreftbehandling, mens protonstråling er en mer moderne terapiform som kommer til Norge i 2025, sier Juvkam.

To nye protonterapisentre i Norge skal starte med kreftbehandling i løpet av 2025, ett ved Radiumhospitalet i Oslo og ett ved Haukeland universitetssykehus i Bergen. I tillegg blir nye protonsentre åpnet rundt omkring i verden, og derfor er studiene i Juvkams doktorgradsavhandling veldig relevante.

Hva er fordelene med protonterapi?

I sitt doktorgradsarbeid ved Universitetet i Oslo undersøkte Juvkam endringer i friskt vev i hode-halsområdet etter stråling med protoner og røntgenstråler og sammenlignet

disse. Teoretisk sett kan protonterapi føre til mindre bivirkninger hos pasienter enn tradisjonell stråleterapi. Med tradisjonell stråleterapi, som benytter røntgenstråler, vil det friske vevet både foran og bak kreftsvulsten bli bestrålt. Det friske vevet kan dermed bli skadet av behandlingen, noe som kan føre til bivirkninger hos pasientene. Med protonterapi derimot, vil protonene avgi det meste av energien sin der strålingen stopper opp, forklarer Juvkam.

Protonstrålen blir sendt inn med akkurat nok energi til å stoppe i svulsten og dermed drepe kreftcellene der. På denne måten vil mindre av det friske vevet rundt kreftsvulsten bli bestrålt, og protonterapi kan derfor treffe svulsten mer nøyaktig enn tradisjonell stråleterapi. Det er imidlertid fortsatt få kliniske studier som viser at denne forskjellen fører til mindre bivirkninger i praksis. I tillegg er det mye vi ikke vet om de biologiske effektene av protonterapi, både i kreftceller og i normale celler. Selv om man ved protonterapi kan bestråle mindre av det friske vevet rundt kreftsvulsten, vil man i strålebehandling av en svulst legge inn marginer for å være sikker på at man treffer alle kreftcellene. Som følge av dette vil noe friskt vev rundt svulsten bli bestrålt uansett valg av strålemetode.

Metoden og overraskende funn

Hode- og halskreftpasienter er en av de første pasientgruppene som vil bli prioritert for protonterapi i Norge. Derfor etablerte vi en modell for *in vivo*-studier av normalt vev i mus etter bestråling i hode- og halsområdet, sier Juvkam.

Siden protonterapisenteret i Oslo ikke hadde åpnet for forskning, utførte vi protonstrålingen ved Dansk Senter for Partikkelterapi i Aarhus, mens røntgenstrålingen ble gjennomført ved Radiumhospitalet.

– Hva så dere på og hva fant dere?

– I modellen undersøkte vi skader av det friske vevet på ulike tidspunkt etter bestråling. Hode- og halskreftpasienter opplever akutte bivirkninger som inflammasjon i hud (dermatitt) og munnslimhinne (oral mukositt). Vi ble overrasket da vi fant mer oral mukositt hos mus etter protonstråling enn etter røntgenstråling, forteller Juvkam.

– Så vidt vi vet, er det ingen andre som har gjort denne typen studier på dyremodeller der man sammenligner protonstråling med røntgenstråling i hode- og halsområdet. Derfor har vi ikke så mye materiale å sammenligne med. I ettertid av våre studier, har et klinisk arbeid fra Danmark vist at hode- og halskreftpasienter som mottok protonterapi opplevde mer oral mukositt enn pasienter som mottok tradisjonell strålebehandling med røntgenterapi, noe som støtter våre resultater. Våre funn og funnene fra den kliniske studien kan tyde på at det friske vevet, som for eksempel munnslimhinnen, blir mer skadet av protonstråling enn tradisjonell stråleterapi. Derfor er det ekstra viktig med nøye planlegging av protonbehandling for mest mulig å unngå bestråling av friskt vev, understreker Juvkam.

Seneffekter av behandlingen

Med samme modell undersøkte vi deretter seneffekter av proton- og røntgenstråling, både funksjonelt ved å måle spyttproduksjonen ved ulike tidspunkt etter bestråling, og histologisk ved å vurdere forekomst av vevsendringer. Sammenlignet med ubestrålte kontroller førte all bestråling til lavere spyttproduksjon på alle tidspunktene vi målte.

Inga Solgård Juvkam har studert den biologiske effekten av protonstråling på normalt vev, sammenlignet med tradisjonell strålebehandling i hode-halsområdet.
Foto: Jarli & Jordan, UiO



Overraskende nok, så vi at det var mindre spyttproduksjon i protongruppen enn i røntgengruppen 100 dager etter bestråling. Ved samme tidspunkt fant vi også at spyttkjertelvevet i en av spyttkjertlene, *glandula submandibularis*, var mer skadet av protonbehandling enn røntgenbehandling. Dette understreker betydningen av god behandlingsplanlegging slik at man unngår bestråling av spyttkjertlene, også ved protonstråling. Det kan også være at enkelte normale vev er mer sensitive for protonterapi enn andre vev, og det er derfor nødvendig at man forsker mer på dette, sier Juvkam.

Etter å ha målt spyttproduksjonen brukte vi spyttprøvene til å undersøke cytokiner i spyttet. Cytokiner er molekyler som formidler signaler mellom celler og spiller en viktig rolle ved inflammasjon. Vi tok også blodprøver for å analysere de samme signalmolekylene i blodet og sammenligne funnene med stråleresponsen vi så i vevet. Selv om vi observerte mer oral mukositt hos de protonbehandlede musene, var mengden signalmolekyler assosiert med inflammasjon høyere hos de røntgenbehandlede musene. Dette var et uventet funn, og kan bety at vevsresponsen etter protonstråling er annerledes enn etter røntgenstråling.

Et spennende forskningsfelt

Som behandlingsform er protonstråling veldig lovende, men det er mye vi foreløpig ikke vet. Derfor var det viktig å utføre våre studier, sier Juvkam.

I tillegg til at det er et behov for kliniske data om hvordan protonstråling fungerer med tanke på kreftbehandling og bivirkninger etter denne, er det et særskilt behov for å øke mengden biologisk informasjon om hvordan celler og vev som blir bestrålt reagerer. Dette for å kunne utnytte protonterapi bedre i fremtiden.

Basert på funnene i dine studier, hva tenker du om protonstråling som en fremtidig behandlingsform for kreftpasienter?

Dette enkeltstående prekliniske studiet gir ikke grunnlag for å si noe om behandling av kreftpasienter. Vi har kun studert reaksjonen i normale celler og vev etter

stråling. Derimot er det planlagt mange kliniske studier av protonterapi både ved Radiumhospitalet og ved Haukeland universitetssykehus i årene som kommer. Det er en styrke at det ved det nye protonsenderet på Radiumhospitalet blir etablert et eget behandlingsrom som er forbeholdt prekliniske studier med protonstråling. Det kommer til å være mye fokus på slike studier fremover, så det er et veldig spennende forskningsfelt å være i nå, sier Juvkam.

Viktige samarbeidspartnere

Dette prosjektet var en del av konvergensmiljøet Protons Contra Cancer (PROCCA) finansiert av UiO Livsvitenskap. Prosjektet ble ledet av professor Eirik Malinen ved Avdeling for biofysikk og medisinsk fysikk, Fysisk institutt, UiO. Juvkam sier at hun sammen med sine veiledere Tine Søland og Hilde Galtung på Institutt for oral biologi, hadde et veldig godt samarbeid med Fysisk institutt.

I tillegg til Malinen, spilte Nina Edin og Olga Zlygosteva og avgjørende roller i prosjektet. Det var en god synergi mellom oss og vår kunnskap om hode-hals-området og spyttkjertler og kollegene på Fysisk institutt med deres kunnskap om fysikk og strålingsbiologi.

For å gjennomføre protonbehandlingen i Aarhus hadde vi også et godt samarbeid med fysikere og strålingsbiologer på Aarhus universitetssykehus, spesielt Mateusz Sitarz og Brita Singers Sørensen, avslutter Juvkam.

REFERANSER

1. A preclinical model to investigate normal tissue damage following fractionated radiotherapy to the head and neck. Juvkam IS, Zlygosteva O, Arous D, Galtung HK, Malinen E, Søland TM, Edin NJ. *J Radiat Res.* 2023 Jan 20;64(1):44-52. doi: 10.1093/jrr/rrac066.
2. Cytokine Levels in Saliva Are Associated with Salivary Gland Fibrosis and Hyposalivation in Mice after Fractionated Radiotherapy of the Head and Neck. Zlygosteva O, Juvkam IS, Aass HCD, Galtung HK, Søland TM, Malinen E, Edin NJ. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 16;24(20):15218. doi: 10.3390/ijms242015218.
3. Acute normal tissue responses in a murine model following fractionated irradiation of the head and neck with protons or X-rays. Zlygosteva O, Juvkam IS, Arous D, Sitarz M, Sørensen BS, Ankjærgaard C, Andersen CE, Galtung HK, Søland TM, Edin NJ, Malinen E. *Acta Oncol.* 2023 Nov;62(11):1574-1580. doi: 10.1080/0284186X.2023.2254481.
4. Proton- compared to X-irradiation leads to more acinar atrophy and greater hyposalivation accompanied by a differential cytokine response. Juvkam IS, Zlygosteva O, Sitarz M, Sørensen BS, Aass HCD, Edin NJ, Galtung HK, Søland TM, Malinen E. *Sci Rep.* 2024 Sep 27;14(1):22311. doi: 10.1038/s41598-024-73110-7.