

Radiography Open

ISSN: 2387-3345

Vol 11, No 1 (2025)

<https://doi.org/10.7577/radopen.6106>

Carbon Ion Radiotherapy: A Necessity for Tomorrow's Radiotherapy?

Karbonionbehandling: En nødvendighet for morgendagens strålebehandling?

S.M. Brøndbo^{1*}, L.V. Gundersen¹, R. Johansen Reidunsdatter¹

¹Department of Circulation and Medical Imaging, Faculty of Medicine and Health Sciences, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway.

*Corresponding author's e-mail address: siri.brondbo@hotmail.com

Keywords: Carbon ion, Carbon ion treatment, Heavy ions, Radiotherapy

Abstract

Introduction: Carbon ion therapy is an advanced and highly precise form of radiotherapy, offering significant physical and radiobiological benefits over traditional photon and proton therapies. With its adoption on the rise, there are now 12 treatment centers across five countries worldwide utilizing carbon ions in radiotherapy. Despite its promising advantages, the field faces substantial challenges due to inherent complexity and high costs, which represent the primary barriers to further implementation. The aim of this study was to evaluate the advantages and disadvantages of carbon ion therapy, as well as to examine the role of this treatment in current and future cancer therapy.

Method: A partially systematic literature review was conducted using the database PubMed with the following keywords: "carbon ion", "carbon ion therapy", "c-ion", "radiotherapy", "heavy ion", "future", "potential", and "advantages". The search process took place from February 27, 2024, to March 11, 2024. Articles were included based on selected inclusion and exclusion criteria and were subsequently analyzed independently by the first and second author.

Results: The search process identified nine relevant articles that highlighted the benefits of the Bragg peak for precise energy deposition and the high LET value of carbon ions, which increases treatment efficacy for radioresistant and hypoxic tumors. Challenges such as the fragmentation tail and various calculations of Relative Biological Effectiveness (RBE) need to be addressed for optimal treatment planning. Economic barriers, including high costs for

facilities and operations, limit global accessibility. Further studies on standardization, miniaturization, and the clinical effectiveness of carbon ion therapy are needed.

Conclusion: Further development and research on carbon ion therapy are necessary due to its physical and radiobiological advantages, such as high LET value and targeted energy deposition. Economic barriers and uncertainties related to the fragmentation tail and RBE calculations must be addressed. International collaboration and clinical studies are crucial to assess the role of carbon ion treatment in future cancer therapy.

Sammendrag

Introduksjon: Karbonionbehandling er en relativt ny og svært presis form for strålebehandling med en rekke fysiske og radiobiologiske fordeler sammenlignet med fotoner og protoner. Flere behandlingsinstitusjoner verden over tar i bruk karbonioner i strålebehandlingen mot sjeldne krefttyper, og det finnes til nå 12 sentre i fem forskjellige land. Til tross for disse fordelene er dette feltet preget av betydelig kompleksitet og høye kostnader, hvilket er de største barrierene for videre utvikling. Målet med denne studien var å kartlegge fordeler og ulemper med karbonionbehandling, samt undersøke behandlingens rolle i nåværende og fremtidig kreftbehandling.

Metode: Det ble gjennomført en delvis systematisk litteraturstudie i databasen PubMed med følgende søkeord "carbon ion", "carbon ion therapy", "c-ion", "radiotherapy", "heavy ion", "future", "potensial" og "advantages". Søkeprosessen foregikk i perioden 27.02.24-11.03.24. De inkluderte artiklene ble basert på utvalgte inklusjon- og eksklusjonskriterier, og deretter analysert individuelt av første- og andreforfatter.

Resultat: Søkeprosessen identifiserte ni relevante artikler som fremhever fordelene med Bragg-toppen for presis energideponering, samt karbonioners høye LET-verdi som øker behandlingseffektiviteten for stråleresistente og hypoksiske tumorer. Utfordringer som fragmenteringshale og ulike beregninger av Relativ Biologisk Effekt (RBE) må adresseres for optimal behandlingsplanlegging. Økonomiske barrierer, inkludert høye kostnader for anlegg og drift, begrenser global tilgjengelighet. Videre studier på standardisering, miniaturisering og kliniske effekt av karbonionbehandling er etterlyst.

Konklusjon: Karbonionets fysiske og strålebiologiske fordeler, som høy og målrettet energiavsetning, er av stor interesse for behandling av tumorer som i dag har lite effektivt behandlingstilbud. Ulik modellering av RBE samt økonomiske barrierer må adresseres gjennom internasjonalt samarbeid for videre utvikling og forskning på karbonionbehandling. Kliniske studier for dokumentasjon av effekt er avgjørende for å vurdere karbonionbehandlingens rolle i fremtidig kreftbehandling.

Introduksjon

Kreft utgjør et av verdens største helseproblemer, med anslagsvis 20 millioner nye tilfeller på verdensbasis og 9,7 millioner kreftrelaterte dødsfall i 2022 (1). Med en forventning om at antallet tilfeller vil fortsette å øke i fremtiden (2), er det avgjørende å utvikle teknologier og behandlingsmetoder som kan håndtere denne utfordringen. Dagens kreftbehandling gjennomgår kontinuerlig utvikling, med søkelys på skreddersydde tilnærminger som tar hensyn til både krefttype og individuelle pasientforhold (3).

Strålebehandling er en av de mest utbredte behandlingsmetodene for maligne tumorer, og mer enn halvparten av alle kreftpasienter gjennomgår denne formen for behandling i løpet av sykdomsforløpet (4,5). Prinsippet bak strålebehandling har sin opprinnelse fra over 120 år siden, da ioniserende stråling for første gang ble brukt på en kreftpasient (6). Dette prinsippet bygger på forskjellene i hvordan tumorceller og friske celler reagerer på stråling. Friske celler har en bedre evne til å reparere stråleskader sammenlignet med tumorceller, som ofte har hyppigere celledeling og dermed er mer strålefølsomme (6). I dag er fotoner den mest brukte metoden innen strålebehandling (7), men til tross for utviklingen av effektive behandlingsregimer, er likevel bivirkningsproblematikken bekymringsfull (6).

Interessen for alternative former for strålebehandling har i senere tid økt, med protonstråling som den mest fremtredende (7). Protonbehandling har vist seg å være spesielt lovende da den gir en høy grad av presisjon i behandlingen. I motsetning til fotonstråling, hvor maksimal dose nås etter få centimeter inn i vevet og gradvis reduseres med dybden, øker dosen gradvis med dybden ved bruk av protonstråling, og når raskt sitt maksimum ved enden av partikkelens rekkevidde (8). Dette resulterer i at det meste av energien avsettes i målområdet, noe som fører til minimal stråledose til omkringliggende vev (4). Denne egenskapen gjør protonstråling til en attraktiv behandlingsmetode, da den muliggjør en mer presis dosering til tumor og åpner opp for behandling av dypereliggende tumorer (4, 6).

Til tross for fremskrittene innen strålebehandling med fotoner og protoner, forekommer det likevel tumorer som ikke responderer godt på disse behandlingsmetodene (7). Disse begrensingene har ført til uttesting av tyngre ioner i behandling av radioresistente og hypoksiske tumorer (9), hvor karbonioner utgjør den mest utbredte formen (2). *National Institute of Radiological Sciences* i Japan har vært ledende på dette området siden 1994 (2,10,11).

Flere behandlingstusjoner verden over har tatt i bruk karbonioner i strålebehandling mot tumorer som antas å være resistente mot fotonstråling (7), og det finnes til nå 12 sentre i fem forskjellige land, men så langt ingen i Scandinavia (4). Flere kliniske studier bekrefter den fordelaktige strålebiologiske effekten karbonioner kan ha i pre-kliniske modeller (2). Likevel er dette et nytt felt preget av betydelig kompleksitet og høye kostnader, og den kliniske evidensen er enda mangelfull. Bygging og drift av slike behandlingssentre krever omfattende infrastruktur, store arealer (12), og høyt kvalifiserte fagfolk (9). Denne kompleksiteten påvirker den radiograffaglige relevansen ved å understreke behovet for omfattende opplæring og ekspertise innen radiografi. Dette er avgjørende for å kunne håndtere avanserte behandlingsprosedyrer og ivareta pasientsikkerheten.

I lys av den raske utviklingen innen medisinsk teknologi og behovet for mer effektive behandlingsmetoder er det en økende interesse for å forstå karbonionbehandlingens muligheter og utfordringer. Målet med denne studien var å belyse fordeler og ulemper med dagens karbonionbehandling, samt undersøke hvilket potensial denne behandlingsteknikken har i dagens og fremtidens kreftbehandling.

Metode

Vi gjennomførte en delvis systematisk litteraturstudie i databasen Pubmed med følgende inklusjonskriterier til utvalgte studier:

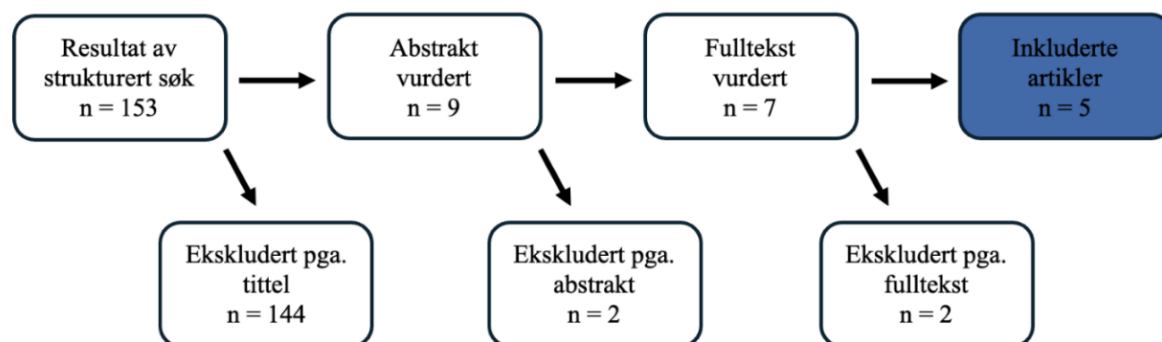
- Publisert etter 2013
- Inneholder konkret informasjon om karbonion
- Skrevet på norsk eller engelsk
- Fagfellevurdert

Artikler som inneholdt kun informasjon om protoner og andre tyngre ioner, overfladisk informasjon der karbonion bare nevnes, eller kun informasjon om karbonionbehandling i kombinasjon med andre behandlingsformer som cytostatika eller immunterapi ble ekskludert.

Søkeprosessen foregikk i perioden 27.02.24-11.03.24. I begynnelsen av søkeprosessen ble det utført et testsøk med søkeordet "Carbon Ion Radiotherapy" for å få innsikt i temaet, og identifisere relevante søkeord som kunne benyttes i senere systematisk søk. I løpet av prosessen ble søkeordene "carbon ion", "carbon ion therapy", "c-ion", "radiotherapy", "heavy ion", "future", "potensial" og "advantages" benyttet for å sikre bredde og relevans i de ulike søkene. Basert på tittel og abstrakt valgte vi ut åtte artikler som vi gjennomgikk grundig. Fra dette søket satt vi igjen med to artikler. Videre fritekstsøk med søkeordene "carbon ion", "radiation", "radiotherapy" og "future" resulterte i et omfattende treff. Vi valgte ut sju artikler basert på tittel som vi vurderte i fulltekst, og endte til slutt med to. Etter grundig gjennomgang av de fire artiklene fra disse frie søkene, manglet vi informasjon om fremtidig utvikling. Da gikk vi over til en mer strukturert søkeprosess ved å aktivt benytte frasesøk og trunkering, noe som resulterte i mer presise treff og færre resultater, illustrert i Tabell 1. Utvelgelsesprosessen fra det strukturerte søket i Tabell 1 er illustrert i flytskjemaet Figur 1.

Tabell 1. Strukturert søk

Søk	Søkeord	Resultater
#1	"carbon ion therapy" OR "carbon ion*" OR "c-ion*"	3 499
#2	"future" OR "potential" OR "advantage*"	5 205 292
#3	#1 AND #2	153



Figur 1. Flytskjema over artikkelutvelgelse fra strukturert søk

Analyse av litteratur

Vi analyserte totalt ni inkluderte artikler, hvorav fire ble identifisert gjennom to frie søk, og fem gjennom et strukturert søk. For å skape oversikt over de ulike kategoriene innenfor karbonionbehandling utførte første- og andreforfatter en individuell analyse av valgt litteratur. Dette bidro til å sikre kvaliteten, da vi ikke ble påvirket av hverandre.

Resultat

Søkeprosessen resulterte i totalt ni artikler, hvor innholdet i disse er oppsummert i Supplerende Tabell 1. En oversikt over ulike egenskaper til karbonionbehandling som kommer fram i de inkluderte artiklene vises i Tabell 2.

Egnet dybdeoseprofil

De fleste artiklene fremhevet karbonionets karakteristiske "Bragg peak", og muligheten til å spre ut denne toppen som en klar fordel fremfor strålebehandling med bruk av fotoner (2,4,7,9,11,12,17,20). Både protoner og karbonioner er attraktive behandlingsmetoder på grunn av deres karakteristiske dybdeoseprofiler. Denne egenskapen tillater nøyaktig dosering til tumor, samtidig som stråledosen kan potensielt begrenses i omkringliggende friskt vev (8). Begge stråletypene avsetter lite energi ved inngangen til vevet, og deretter ønsket dose i målvolumet. I tillegg faller dosen kraftig etter "Bragg peak", noe som fører til liten stråledose distalt for tumor (4,8).

Til forskjell fra protonstråling dannes det en fragmenteringshale etter "Bragg peak" ved karbonionstråling. Det oppstår kjernefysiske interaksjoner mellom fragmenter av karbonionene og atomer i vevet, noe som fører til stråledose distalt for målområdet (4,8,12,17,20). Dette må tas i betraktning under planleggingen for å unngå "hot spots" i risikoorganer (8,17).

«Spread-out Bragg peak» muliggjør behandling av tumorer med ulik dybde og størrelse (2,11,12). Med denne egenskapen kan det oppnås høy dose til målområdet, samtidig som det omkringliggende vevet skånes (2).

Høy LET-stråling

Karbonionets høyere LET-verdi sammenlignet med proton trekkes frem som en klar fordel i flere av artiklene (2,4,9,11,12,17). LET-verdien øker med økende masse, og på grunn av dette har karbonion høyere LET-verdi sammenlignet med protoner (4,11,12,17). Med seks ganger ladning og 12 ganger så stor masse sammenlignet med protoner, har karbonioner i teorien 36 ganger høyere LET ved samme hastighet (12). Radiobiologiske fordeler med høyere LET er blant annet høyere RBE i målområdet, redusert oksygeneffekt, og redusert avhengighet av cellesyklusstadiet og fraksjonering (4,20).

Posisjonen til cellene i cellesyklusen er en viktig faktor for å bestemme strålefølsomhet til tumor. I motsetning til ved lav LET-stråling har posisjonen til cellene ved høy LET-stråling ingen signifikant effekt på strålefølsomheten. Ved bestråling av tumor vil de gjenlevende kreftcellene gjennomgå en akselerert repopulasjon. På grunn av uavhengigheten av cellesyklusstadiet kan karbonioner overvinne denne repopulasjonen uten behov for akselerert behandling (9).

Carbon Ion Radiotherapy: A Necessity for Tomorrow's Radiotherapy?

Tabell 2. Egenskaper til karbonionbehandling – fordeler og ulemper

Egenskap	Fordeler og ulemper	Artikkel
«Bragg peak» og "Spread-out Bragg peak" SOBP	«Bragg peak» er en klar fordel fremfor strålebehandling med bruk av fotoner.	1-2, 4-9
	Karbonion avsetter lite energi ved inngangen til vevet, og ønsket dose i målvolument. Dosen faller kraftig etter «Bragg peak».	4-5, 7-8
	«Spread-out Bragg peak» muliggjør behandling av tumorer med ulik dybde og størrelse.	5, 8-9
Fragmenterings- hale	Det dannes en fragmenteringshale etter «Bragg peak» ved karbonionstråling.	2, 4, 7-8
	Fragmenteringshalen må tas i betraktning under planleggingen for å unngå «hot spots» i risikoorganer.	7
LET	Høy LET-verdi sammenlignet med protoner.	1, 4-5, 7-9
	LET-verdi øker med økende masse, og på grunn av dette har karbonion høyere LET-verdi sammenlignet med protoner.	4-5, 7-8
	Med seks ganger ladning og 12 ganger så stor masse sammenlignet med protoner, har karbonioner 36 ganger høyere LET ved samme hastighet.	8
	Stråling med høy LET-verdi fører til økt sannsynlighet for kompleks DNA-skade.	1-2, 4-5, 8
	Høy LET-verdi fører til høyere RBE.	2, 4, 6, 8
RBE	Karbonioner har betydelig høyere RBE enn protoner.	3-4, 6-7, 9
	RBE er lav i inngangsområdet, og øker i målområdet.	1, 7, 9
	RBE-verdien for proton er rundt 1,1, mens karbonioner har en høyere verdi i området 3-5.	2, 4, 7, 9
	RBE beregnes på grunnlag av ulike matematiske modeller i Asia og Europa.	2, 6, 8
	Problem med sammenligning av resultater på grunn av ulik RBE-beregning.	6-7
	Forskjellene mellom RBE-modellene bør minimeres.	3, 8
	Karbonionets høye RBE er direkte knyttet til dens evne til mer kompleks DNA-skade enn hos protoner.	4-5, 8-9
	Økt RBE ved karbonioner fører til at det kreves mindre dose enn ved fotonstråling for å skade det samme tumorvevet.	9
Karbonionets bemerkelsesverdige kurative effekt, spesielt mot radioresistente og hypoksiske tumorer kan føre til et kortere behandlingsforløp for pasientene.	9	
OER	Antydning av fravær av oksygen kan spille en rolle i utviklingen av radioresistente tumorer.	1-2
	Strålebehandling med tunge ioner har en betydelig evne til å drepe hypoksiske kreftceller som ikke responderer på konvensjonell fotonstråling.	2-6, 9
	Strålefølsomheten til hypoksiske celler reduseres når de utsettes for stråling med lav LET, men når LET-verdien for tunge ioner overstiger 200 keV/mm, avtar oksygeneffekten betydelig.	9
	OER har en klar sammenheng med LET. Jo høyere LET-verdi, jo lavere er OER. Dette viser at karbonioner er mindre avhengig av oksygen for å skape skade sammenlignet med protoner.	1-2, 4-5, 8-9
	Stråling med lav LET-verdi er mer avhengig av indirekte stråleeffekter som dannelse av frie radikaler for å skape omfattende DNA-skade, mens stråletyper med høy LET-verdi har en overveiende direkte effekt, og påvirkes derfor mindre av tilstedeværelse av oksygen.	1, 5, 9

Carbon Ion Radiotherapy: A Necessity for Tomorrow's Radiotherapy?

Cellesyklus	I motsetning til ved lav LET-stråling har posisjonen til cellene ved høy LET-stråling ingen signifikant effekt på strålefølsomheten.	1-3, 5, 8-9
	På grunn av uavhengigheten av cellesyklusstadiet kan karbonioner overvinne kreftcellenes akselererte repopulasjon uten behov for akselerert behandling	1
α/β -forhold	Karbonionbehandling kan argumenteres for tumorer med både høyt og lavt α/β -forhold.	1
	Behovet for karbonionbehandling kan ses på som størst hos tumorer med lavt α/β -forhold, fordi de kan være relativt radioresistente mot fotonstråling som ofte bare skaper subletal skade.	1-2
	Det oppnås økt celledrap sammenlignet med fotonstråling ved bruk av karbonioner på tumorer med høyt α/β -forhold. Dette er blant annet på grunn av karbonionets overlegne RBE. Det kan også oppnås reduksjon i toksisitet til normalvevet på grunn av den gunstige dybdedoseprofilen	1
Økonomiske aspekter	Økonomi er en av de største barrierene for internasjonal tilgjengelighet.	1-9
	Prisen for et amerikansk anlegg med karbonioner ligger på \$200-\$300 millioner amerikanske dollar.	6
	Stadig flere forsikringsselskaper inkluderer behandling med partikkelterapi i sine forsikringer.	7
	Foregår en endring i Japan for å få flere tumortyper økonomisk dekket ved partikkelterapi.	8
	Økonomiske aspekter og mangel på kostnadseffektivitetsdata fører til begrensninger når det kommer til forskning og utvikling.	1, 9
	Nødvendig med ulike studier for å bevise effektiviteten av karbonionbehandling fremfor andre rimeligere former for strålebehandling.	3-4, 6-7
	Gitt de høye kostnadene understrekes nødvendigheten med transnasjonale samarbeid for å fremme resultat på klinisk nytte.	5
	Karbonionsentrenes betydelige kompleksitet fører til høye konstruksjons- og driftskostnader.	9
	Å oppnå miniatyrisering og redusere behandlingskostnader bør være i fokus for fremtidig utstyrsforskning.	9
	Behandlingssystemene bør bli mer kompakte og rimeligere.	6, 8
	Foreslår kombinerte modaliteter som inkluderer karbonioner som en prioritering for fremtidig forskning for å redusere kostnader.	3, 9
Selv om de kommende årene kan gi store teknologiske fremskritt med mindre og billigere akseleratorer, vil oppstartskostnadene for partikkelterapisentre og årlige vedlikeholdskostnader fortsette å være høyere enn kostnadene for fotonbehandling.	5	

Oksygeneffekten mindre betydningsfull

Fravær av oksygen kan spille en rolle i utviklingen av radioresistens hos tumorer (9). Strålebehandling med tunge ioner har en betydelig evne til å drepe hypoksiske kreftceller som ikke responderer på konvensjonell fotonstråling. Strålefølsomheten til hypoksiske celler reduseres når de utsettes for stråling med lav LET, men når LET-verdien for tunge ioner overstiger 200 keV/mm, avtar oksygeneffekten betydelig (2). «Oksygen enhancement ratio» (OER) har en klar teoretisk sammenheng med LET. Jo høyere LET-verdi en stråletype har, jo lavere er OER (11). Dette viser at karbonioner er mindre avhengig av oksygen for å skape skade sammenlignet med protoner (2,4,9,11,12,20). Forklaringen til dette kan være at stråling med lav LET-verdi er mer avhengig av indirekte stråleeffekter som dannelse av frie radikaler for å skape omfattende DNA-skade, mens stråletyper med høy LET-verdi har en overveiende direkte effekt, og påvirkes derfor mindre av tilstedeværelse av oksygen (9,11).

Høy strålebiologisk effekt

Mange av artiklene påpeker at karbonioner har en betydelig høyere «relativ biologisk effekt» (RBE) enn protoner (2,4,7,10,17), men de fleste av disse studiene er gjort på prekliniske modeller. Mangel på klinisk evidens er gjennomgående i alle de inkluderte artiklene.

Energifordelingen over behandlingsfeltet ved karbonionbehandling er inhomogent, noe som gjør det utfordrende å nøyaktig avklare RBE ved forskjellige dybder og vev (9). Studier viser forskjellige verdier, hvor likheten er RBE-verdien for protoner på rundt 1,1, mens karbonioner har en høyere verdi i området 3-5 (2,4,17,20). RBE beregnes på grunnlag av ulike matematiske modeller i Asia og Europa (20). Flere av artiklene peker på dette som et problem når det kommer til sammenligning av resultater mellom sentrene (7,17) og noen påpeker at forskjellene mellom RBE-modellene bør minimeres (12).

Karbonionets høye RBE er direkte knyttet til dens evne til å påføre mer komplekse DNA-skade enn protoner (11). Den høye LET-verdien fører til økt sannsynlighet for dobbeltrådbrudd ved DNA-skader (4) og disse DNA-skadene overstyrer sannsynligvis cellens evne til reparasjon og gjør karbonionet bedre egnet til å forårsake celledød i tumor (11). I tillegg vil den økte RBE-verdien hos karbonioner gjøre at det kreves mindre dose enn ved fotonstråling for å skade det samme tumorvevet (2).

α/β -forhold

Karbonionbehandling kan være anvendelig for tumorer med både høyt og lavt α/β -forhold, men behovet kan ses på som størst for tumorer med lavt α/β -forhold da slike tumorer kan være relativt radioresistente mot fotonstråling. Karbonionene kan overvinne denne radioresistensen og følgelig skape dødelig skade mot tumorcellene (9). Behandling av tumorer med høyt α/β -forhold kan også oppnå økt celledød utover det konvensjonell fotonbehandling kan klare på grunn av blant annet karbonionets overlegne RBE-verdi. I tillegg kan det oppnås en reduksjon i toksisiteten til normalvevet på grunn av den gunstige dybdedoseprofilen til karbonionet (9).

Økonomiske aspekter

Karbonionsentrenes betydelige kompleksitet fører til høye konstruksjons- og driftskostnader (2). Alle de inkluderte artiklene legger vekt på at økonomi er den største barrieren for internasjonal tilgjengelighet (2,4,7,9–12,17,20). Det anslås at prisen for et amerikansk anlegg med karbonioner ligger på \$200-\$300 millioner amerikanske dollar (7).

Behandlingssystemene bør også bli mer kompakte og rimeligere (7), og det foreslås kombinerte modaliteter som inkluderer karbonioner, som en prioritering for fremtidig forskning for å redusere kostnader (10). Å oppnå miniatyrisering og redusere behandlingstidene bør være i fokus innenfor fremtidig utstyrsforskning (2).

I tillegg til begrenset tilgjengelighet, fører de økonomiske aspektene også til begrensninger når det kommer til forskning og utvikling (2). Faktorer som høye kapital- og driftskostnader og mangel på kostnadseffektivitetsdata er store utfordringer for videre klinisk forskning (9). Flere av artiklene nevner at det er nødvendig med studier for å bevise effektiviteten av karbonionbehandling fremfor andre rimeligere former for strålebehandling (4,7,10).

Stadig flere forsikringsselskaper inkluderer behandling med partikkelterapi i sine forsikringer (17). Videre poengteres behovet for forsikringsdekning for å kunne delta i kliniske forsøk med karbonioner (7). I Japan har mangelen på dokumentasjon av klinisk nytte av karbonionbehandling ført til at helseforsikringer ikke har dekket kostnadene. Kun pasienter med inoperabelt sarkom har fått dekket behandlinger med karbonioner av det japanske helsevesen, men det foregår nå en endring i forsikringsordningen for å få dekket behandling for flere tumortyper (12).

Gitt de høye kostnadene og behandlingens kompleksitet understrekes nødvendigheten med transnasjonalt samarbeid for å fremskaffe resultat på klinisk nytte (11).

Diskusjon

I lys av den raske utviklingen innen medisinsk teknologi og behovet for mer effektive behandlingsmetoder er det en økende interesse for å forstå karbonionbehandlingens muligheter og utfordringer. Målet med denne studien var å belyse fordeler og ulemper med dagens karbonionbehandling, samt undersøke hvilket potensiale denne behandlingsteknikken har i dagens og fremtidens kreftbehandling.

Det er bred enighet om at karbonionbehandling har klare fysiske og radiobiologiske fordeler. Karbonioner, i likhet med protoner, har den fysiske fordel av en «Bragg peak», hvor mesteparten av energien avsettes (2,4,7,9,11,12,17,20). En spesifikk styrke ved karbonioner sammenlignet med protoner er deres høye LET-verdi. LET-verdien er spesielt høy ved «Bragg peak» (2,7), hvilket betyr at målområdet mottar en høy konsentrasjon av energi, som resulterer i betydelig skade på kreftceller. Denne høye LET-verdien øker også RBE i målområdet (4,7,12,20), noe som kan være spesielt effektivt for å behandle stråleresistente tumorer (4).

Selv om økt RBE kan være gunstig for å drepe kreftceller, øker det også risikoen for alvorlig skade hvis det oppstår unøyaktigheter, tekniske eller menneskelige feil i

strålebehandlingsprosessen. Dette er spesielt kritisk når tumor ligger i eller ved risikoorganer.

Bruk av forskjellige modeller for beregning av RBE fører til ulik praksis og vanskeliggjør sammenligning av behandlingsresultat. En mulig konsekvens av denne praksisen kan være at forskningsprosessene forlenges og kostnadene øker som følge av at det kan bli nødvendig å gjenta eksperimenter eller utføre ekstra testing for å sammenligne resultater på en meningsfull måte. Usikkerheten rundt uforutsette bivirkninger er dermed stor, og utvikling av en standardisert RBE-modell er essensiell (7,12,17).

Dybdeosekurvene for protoner og karbonioner gir mulighet til å tilpasse strålebehandlingen til pasientens tumorområde, noe som kan resultere i en mer presis og effektiv stråling (8). Dette kan gi bedre behandlingsresultater og redusere skade på omkringliggende friskt vev (2). Imidlertid står karbonionbehandling overfor en utfordring på grunn av fragmenteringshalen, som kan sees som en gradvis økning i stråledose distalt fra tumorområdet (4,12,17,20). Selv om karbonioner har en høyere biologisk effekt med hensyn til å skade tumorceller enn protoner (2,4,7,10,17), kan den økte stråledosen i fragmenteringshalen føre til uønsket skade på omkringliggende vev. På grunn av fragmenteringshalen er det derfor behov for et kompromiss i behandlingsplanleggingen, det vil si å finne den rette balansen mellom maksimering av tumorødeleggelse og skånsomhet for normalvev, for å oppnå vellykkede behandlingsresultater.

Karbonioners uavhengighet av cellyklusstadiet og oksygeneffekten er egenskaper som gir klare fordelene (2,9,11,12,20). Denne uavhengigheten innebærer at fraksjonering ikke er like avgjørende for karbonionbehandlingens effektivitet sammenlignet med andre strålebehandlingsmetoder (2,9,11,12,20). Dette kan vurderes fra flere perspektiver. På den ene siden må risikoen for skade på omkringliggende normalvev tas i betraktning, og det vil derfor være nødvendig å inkludere en viss fraksjonering slik at normalvev har mulighet til å reparere skader og dermed minimere risikoen for bivirkninger. På den andre siden kan uavhengigheten av fraksjonering føre til et kortere behandlingsforløp noe som kan gi raskere bedring og mindre belastning for pasienten.

Det er velkjent at hypoksiske tumorer kan være mer stråleresistente og derfor vanskeligere å behandle (9,20), noe som er en utfordring ved konvensjonell fotonbehandling (2,9). Karbonionbehandlingens evne til å gjøre dødelig skade på kreftcellene, selv uten tilstrekkelig oksygentilførsel, kan derfor være banebrytende. Denne fordelingen gjør karbonioner svært egnet til å bekjempe hypoksiske tumorer (2,4,7,10,11,20), noe som gir behandlingshåp for tumortyper med slike forutsetninger.

Økonomi utgjør den største barrieren for internasjonal tilgjengelighet av karbonionbehandling (2,4,7,9–12,17,20). Selv om karbonionbehandling fører med seg betydelige kostnader (2,9,10) kan effektiviteten overfor visse tumortyper som ellers er vanskelig å behandle, overveie den økonomiske ulempen. Samtidig kan det diskuteres hvorvidt det er etisk forsvarlig å investere så mye penger i en behandlingsmetode som kun er tilgjengelig for en relativt liten pasientgruppe. Innenfor en større global kontekst finnes det andre sykdommer som påvirker langt flere mennesker, hvor de samme økonomiske ressursene potensielt kunne ha bidratt til større helsemessige gevinster.

Til tross for de økonomiske utfordringene og smal brukergruppe konkluderte de fleste artiklene med viktigheten av flere studier for å bekrefte effektiviteten av karbonionbehandling (4,7,10,17). Noen av artiklene påpekte behovet for videre forskning på miniatyrisering og komprimering (2,7). Integrasjon i eksisterende anlegg uten behov for omfattende ombygging kan føre til betydelige kostnadsbesparelser og økt tilgjengelighet. Imidlertid er det viktig å opprettholde balansen mellom kostnadsbesparelser og behandlingskvalitet. Enhver endring eller forenkling i teknologien må nøye evalueres for å sikre at den ikke reduserer nøyaktigheten, effektiviteten eller sikkerheten av behandlingen (4, 7, 10 17).

Forventede forbedringer i behandlingsresultater for ulike tumortyper, sammen med reduserte bivirkninger og kortere behandlingstid, kan gi lavere totale kostnader ved å potensielt minske økonomiske belastninger i fremtiden. For eksempel ved å redusere behandlingstiden, kan karbonionbehandling lette belastningen for pasienten, og tillater dem vende å raskere tilbake til hverdagen.

Selv om det er betydelige kostnader (2,9,10) og mangel på fullstendige kostnadseffektivitetsdata knyttet til karbonionbehandling (9,17), er det flere viktige aspekter som kan bidra til å rettferdiggjøre investeringen i denne avanserte formen for kreftbehandling. Forbedrede resultater, spesielt for utfordrende tumortyper som hypoksiske tumorer (2,9,20) og de med lavt α/β -forhold (9,20), kan resultere i færre tilfeller av tilbakefall og dermed redusert behov for gjentatte og kostbare behandlinger. Karbonionbehandling, med sin evne til å gi målrettet stråling mot tumor (8), kan potensielt bidra til å minimere skade på friskt vev og dermed redusere risiko for sene bivirkninger. Forventede forbedringer i behandlingsresultater for ulike tumortyper, sammen med reduserte bivirkninger og kortere behandlingstid, kan potensielt gi lavere totale helsekostnader i fremtiden.

Sett i lys av økonomi og dagens tilgjengelighet av karbonionsentre, vil det være nyttig med internasjonalt samarbeid (11). Et alternativ kan være å dele infrastruktur og ressurser gjennom internasjonale avtaler slik at flere land kan få tilgang til behandlingen. På denne måten kan de høye kostnadene integreres i budsjettene til flere land. Et annet viktig aspekt med internasjonalt samarbeid er muligheten til å utveksle data og erfaringer slik at forbedringer kan identifiseres og iverksettes. Gjennom samarbeid kan felles retningslinjer og standarder utvikles, noe som igjen kan øke sikkerheten, effektiviteten og fremtidig forskning.

Denne systematiske litteraturstudien har noen klare svakheter og styrker. Det systematiske litteratursøket resulterte i fortrinnsvis oversiktsartikler (8 av 9), noe som gir en god oversikt over tematikken. Imidlertid kan dette resultere i et skjevt utvalg da oversiktsartikler ikke nødvendigvis får med seg det aller siste innen et område med rask utvikling. I tillegg var de inkluderte artiklene eldre enn fem år gamle og fokuserte på det teoretiske om proton og karbonion. Strålebehandling med karbonioner er sett på som en eksperimentell behandling og pasientgruppen som kan få nytte av denne typen behandling er liten, da det er snakk om behandling av sjeldne krefttyper. Det er knyttet store usikkerheter rundt karbonionbehandling i en klinisk sammenheng så mangelen på klinisk evidens må tas i betraktning.

Konklusjon

Videre utvikling av og forskning på karbonionbehandling er både aktuelt og nødvendig. De fysiske og radiobiologiske fordelene, som høy LET-verdi og målrettet energiavsetning, kan gjøre den effektiv for stråleresistente og hypoksiske tumorer. Samtidig innebærer usikkerheter knyttet til fragmenteringshalen og RBE-beregninger utfordringer som må adresseres for å sikre optimal behandlingsplanlegging og pasientsikkerhet.

Økonomiske barrierer utgjør en betydelig begrensning for tilgjengeligheten av karbonionbehandling. Høye investerings- og driftskostnader reiser etiske spørsmål om ressursfordeling i helsesektoren. Likevel kan man oppnå langsiktige besparelser hvis behandlingen fører til færre tilbakefall og kortere behandlingstid. Videre forskning på standardisering og miniatyrisering er viktig for å gjøre behandlingen mer bærekraftig. Internasjonalt samarbeid om kliniske studier for å dokumentere effekt er helt avgjørende for å vurdere karbonionbehandlingens rolle innen fremtidig kreftbehandling.

Litteraturliste

1. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. 2024 [sitert 19. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
2. Jin Y, Li J, Li J, Zhang N, Guo K, Zhang Q, mfl. Visualized Analysis of Heavy Ion Radiotherapy: Development, Barriers and Future Directions. *Front Oncol.* 2021;11(9):634913.
3. World Health Organization. Cancer. 2022 [sitert 19. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Rackwitz T, Debus J. Clinical applications of proton and carbon ion therapy. *Semin Oncol.* juni 2019;46(3):226–32.
5. World Health Organization. New WHO/IAEA publication provides guidance on radiotherapy equipment to fight cancer. 2021 [sitert 19. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://www.who.int/news/item/05-03-2021-new-who-iaea-publication-provides-guidance-on-radiotherapy-equipment-to-fight-cancer>
6. Degerfält J, Moegelin IM, Sharp L. Strålbehandling. 2. utg. Studentlitteratur AB; 2008.
7. Lazar AA, Schulte R, Faddegon B, Blakely EA, Roach M. Clinical trials involving carbon-ion radiation therapy and the path forward. *Cancer.* 1. desember 2018;124(23):4467–76.
8. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the radiologist. 7. utg. Lippincott Williams And Wilkins; 2012.
9. Schlaff CD, Krauze A, Belard A, O'Connell JJ, Camphausen KA. Bringing the heavy: carbon ion therapy in the radiobiological and clinical context. *Radiat Oncol.* 28. mars 2014;9(1):88.

10. Kamada T, Tsujii H, Blakely EA, Debus J, De Neve W, Durante M, mfl. Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience. *The Lancet Oncology*. 1. februar 2015;16(2):e93–100.
11. Mohamad O, Yamada S, Durante M. Clinical Indications for Carbon Ion Radiotherapy. *Clinical Oncology*. 1. mai 2018;30(5):317–29.
12. Mohamad O, Makishima H, Kamada T. Evolution of Carbon Ion Radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences in Japan. *Cancers (Basel)*. 6. mars 2018;10(3):66.
13. Sjøberg NO. *Kjemi: Generell og fysikalsk kjemi for medisin og helsefag*. 3. utg. Vett & Viten; 1998.
14. Nunes M d'Ávila. Protontherapy Versus Carbon Ion Therapy: Advantages, Disadvantages and Similarities [Internett]. 1. utg. Springer Cham; 2015 [hentet 19. mars 2024]. Tilgjengelig på: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-18983-3>
15. Joseph D. Synchrotron Radiation Useful and Interesting Applications [Internett]. IntechOpen; 2019. [hentet 15. mars 2024]. Tilgjengelig på: https://mts.intechopen.com/storage/books/8628/authors_book/authors_book.pdf
16. Dahle TJ. Studies of the Relative Biological Effectiveness and Biological Dose in Proton and Carbon Ion Therapy [Internett]. [Doctoral thesis]. Universitetet i Bergen; 2020. Tilgjengelig på: <https://bora.uib.no/bora-xmlui/handle/1956/21963>
17. Uhl M, Herfarth K, Debus J. Comparing the Use of Protons and Carbon Ions for Treatment. *The Cancer Journal*. desember 2014;20(6):433.
18. Bushong SC. *Radiologic science for technologists: physics, biology, and protection*. 12. utg. Mosby; 2021.
19. Glasdam S, redaktør. *Bachelorprosjekter inden for det sundhedsfaglige område - indblik i videnskabelige metoder*. 1. utg. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck; 2011.
20. Tinganelli W, Durante M. Carbon Ion Radiobiology. *Cancers (Basel)*. 17. oktober 2020;12(10):3022.
21. Ramlal A. *Medical Imaging and Radiotherapy Research: Skills and Strategies*. 2. utg. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2020.

Carbon Ion Radiotherapy: A Necessity for Tomorrow's Radiotherapy?

Vedlegg. Supplerende Tabell 1

Oversikt over inkluderte artikler: tittel, forfatter, utgivelsesår, design, mål og konklusjon.

Nr.	Tittel, forfattere og utgivelsesår	Studie-design	Studiens mål	Konklusjon
1	Bringing the heavy: carbon ion therapy in the biological and clinical context Schlaff et al. 2014	Oversikts-artikkel	Forklare hvordan karbonionbehandling kan overvinne radioresistens, og gi anbefalinger om fremtidig design og implementering av kliniske studier.	Karbonionbehandling anbefales for stråleresistente tumorer og tumorer nær kritiske strukturer. Tumorer som tradisjonelt reagerer godt på andre stråletyper bør fortsette å behandles slik, mens sjeldne eller ikke-responsive kreftformer bør vurderes for karbonionbehandling. Fremtidige studier bør sammenligne foton-, proton- og karbonionbehandling for å identifisere optimale pasientvalg (9).
2	Carbon Ion Radiobiology Tinganelli et al. 2020	Oversikts-artikkel	Gjennomgå studier som omhandler radiobiologi i forbindelse med karbonion.	Karbonionbehandling har gitt innsikt i behandling av stråleresistente og kritisk plasserte tumorer. Karbonionradiobiologi åpner opp for en fremtid med mer biologisk tilpassede behandlingsplaner og bedre kliniske resultater innen strålebehandling (20).
3	Carbon ion radiotherapy in Japan: an assessment of 20 years of clinical experience Kamada et al. 2015	Oversikts-artikkel	Gjennomgå Japans 20-årige kliniske erfaring med bruk av karbonionbehandling.	Det bør utvikles et internasjonalt samarbeid slik at karbonionbehandling og kliniske studier lettere kan sammenlignes med tanke på dosimetrirapportering på tvers av ulike land. Forfatterne håper flere behandlingsanlegg med karbonion blir bygget og at flere kliniske studier blir gjennomført, spesielt i USA hvor pionerarbeidet startet (10).
4	Clinical applications of proton and carbon ion therapy Rackwitz et al. 2019	Oversikts-artikkel	Oppsummere fysiske og radiobiologiske fordeler med ladede partikler i forhold til konvensjonell fotonstråling, presentere resultater fra kliniske studier, og gi en oppdatering på klinisk forskning.	Partikkelbestråling har introdusert nye behandlingsmetoder for radioresistente og nærliggende tumorer, samt for rebestråling der moderne teknikker ikke kan levere tilstrekkelig dose. Dette avanserte utstyret krever større behandlingseenheter og mer trent personell, noe som fører til betydelig høyere behandlingstkostnader sammenlignet med konvensjonell fotonbestråling (4).
5	Clinical Indications for Carbon Ion Radiotherapy Mohamad et al. 2017	Oversikts-artikkel	Gjennomgå radiobiologiske egenskaper og gi en omfattende evaluering av tilgjengelige resultater for forskjellige tumortyper behandlet med karbonioner.	Strålebehandling med tunge ioner er effektivt for å redusere komplikasjoner til friskt vev, men det bør være mer effektivt enn bruk av protoner eller fotoner. Høye kostnader med infrastruktur gjør at det kreves internasjonale samarbeid for å gi bevis på nytteverdien. Denne typen stråling er fortsatt i startfasen og det pågår flere kliniske studier som vil være avgjørende for fremtiden (11).

Carbon Ion Radiotherapy: A Necessity for Tomorrow's Radiotherapy?

6	<p>Clinical trials involving carbon-ion radiation therapy and the path forward Lazar et al. 2018</p>	Oversikts-artikkel	<p>Gjennomgå status av 63 pågående kliniske studier for å beskrive omfanget av forskningen på karbonionbehandling.</p>	<p>Det må legges til rette for at pasienter blir inkludert i fase III randomiserte behandlingsforsøk. Disse er nødvendige for å forbedre overlevelse og lokal kontroll av utvalgte kreftformer med karbonionbehandling. Dokumentasjon for overlevelse og livskvalitet er nødvendig før bygging av nye karbonionsentre. Ved suksess kan mer kostnadseffektiv teknologi implementeres (7).</p>
7	<p>Comparing the use of protons and carbon ions for treatment Uhl et al. 2017</p>	Oversikts-artikkel	<p>Oppsummere fysiske og radiobiologiske forskjeller og deres innvirkning på klinisk bruk, og i tillegg samle inn og diskutere publiserte data om behandlingen av ulike tumortyper ved bruk av protoner og karbonioner.</p>	<p>På bakgrunn av karbonionets fordeler sammenlignet med proton, forventes det en klinisk gevinst med bruk av karbonioner. Ulike studier er vanskelig å sammenligne pga. bruk av ulike dose- og fraksjoneringsregimer, og ulik beregning av RBE for de ulike sentrene. Fremtidige studier bør fokusere på tumorkontroll, overlevelse, behandlingsrelatert toksisitet og sekundære maligniteter. Det bør også gjøres kostnadseffektivitetsberegning (17).</p>
8	<p>Evolution of Carbon Ion Radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences in Japan. Mohamad et al. 2018</p>	Oversikts-artikkel	<p>Diskutere utviklingen av karbonionbehandling ved <i>National Institute of Radiological Sciences</i>, samt noen av de pågående og fremtidige prosjektene.</p>	<p><i>National Institute of Radiological Sciences</i> vil fortsette å forbedre behandlingsregimer for spesielle tumortyper, og etter hvert vil mer kompakte og rimelige akseleratorer med forbedret spesifikasjoner utvikles (12).</p>
9	<p>Visualized Analysis of Heavy Ion Radiotherapy: Development, Barriers and Future Directions Jin et al. 2021</p>	Bibliometrisk analyse	<p>Gjennomgå utvikling, barrierer og fremtidige retninger innenfor tungioneterapien.</p>	<p>Antall publiserte forskningsartikler om temaet har økt betydelig de siste 40 årene. Fremtidig forskning bør prioritere å oppnå miniatyrisering av medisinske akseleratorsystemer og lavere behandlingstkostnader (2).</p>