

BNCT - strålbehandling med neutroner vid hjärntumör

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 01-09-25
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Boron neutron capture therapy (BNCT) är en ny typ av strålbehandling av cancer. Behandlingen innebär i ett första steg att boratomer tillförs de tumörceller som ska behandlas. I ett andra steg bestrålas tumörområdet med neutroner som reagerar med boratomerna. Denna reaktion ger strålningsenergi som förstör de celler som tagit upp bor. Stråldosen blir därigenom högre i tumören än i den omgivande normala vävnaden. Jämfört med konventionell behandling är stråldoserna lägre vid BNCT, vilket ger mindre risk för biverkningar. BNCT förutsätter tillgång till särskild typ av kärnreaktor, som finns i Studsvik. Metoden är i första hand prövad på patienter med elakartad, snabbväxande hjärntumör (malignt gliom). Den gängse behandlingen av denna tumörform, som består av operation och efterföljande konventionell strålbehandling, har små effekter på överlevnad och livskvalitet. Inom ramen för ett kliniskt forskningsprojekt har BNCT börjat prövas i mindre skala vid Studsvik under 2001. Målgruppen i denna studie är patienter med malignt gliom. Varje år diagnostiseras cirka 500 patienter i Sverige med denna sjukdom.

Patientnytta: Det finns inga kontrollerade jämförande studier där BNCT jämförts med konventionell terapi. I dagsläget finns endast uppföljningsstudier av små patientmaterial. En av dessa visar ett likartat återfallsmönster efter BNCT som efter konventionell behandling. Medianöverlevnadstiden var 13 månader, vilket även det är i nivå med vad som uppnås vid konventionell strålbehandling. En fördel med BNCT är att behandlingstiden endast är cirka 3 dagar, jämfört med upp till 6 veckor vid konventionell strålbehandling. Inga allvarliga biverkningar har hittills rapporterats efter BNCT. Det bör dock betonas att med dagens begränsade erfarenhet är kunskapen om biverkningar fortfarande bristfällig.

Ekonomiska aspekter: Det finns inga kända vetenskapliga hälsoekonomiska beräkningar av BNCT. Den beräknade kostnaden för en behandlingsomgång uppgår till 130 000- 150 000 kronor, vilket innebär en merkostnad på cirka 90 000 kronor jämfört med traditionell strålbehandling.

Kunskapsläge: Det finns ringa* vetenskaplig dokumentation som visar den medicinska effekten och patientnyttan vid BNCT. Det finns ingen* dokumentation om metodens kostnadseffektivitet.

De fördelar som kan ses med BNCT måste utvärderas i väl kontrollerade studier avseende överlevnad och livskvalitet hos de behandlade patienterna där även de hälsoekonomiska aspekterna bör belysas.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemiddelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Boron neutron capture therapy (BNCT) prövas för behandling av malignt gliom som är en snabbväxande, elakartad hjärntumör från gliavävnad. Behandlingen innebär i ett första steg att boratomer tillförs de tumörceller som ska behandlas. I det andra steget bestrålas tumörområdet med neutroner som reagerar med boratomernas kärnor. Det nya grundämne som då uppstår sönderfaller och utsänder samtidigt alfastrålning som har mycket begränsad räckvidd men en hög biologisk effekt (RBE) jämfört med konventionell gammastrålning.

Avgörande för effekten av BNCT är att de använda borföreningarna ackumuleras i tillräcklig omfattning i tumörcellerna, men inte i normalvävnad [5,6]. Därigenom blir strålningen högre i tumören än i den omgivande normala vävnaden. Detta säkerställs genom att detaljerade dosplaner upprättas där bland annat borkoncentrationen i blod uppmärksammas. Det finns ett flertal olika ämnen som kan utgöra bärarsubstans av bor. De idag mest använda utgörs av BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{S H}$) eller BPA (borphenylalanin) vilka ges till patienten med intravenös infusion under 1-6 timmar. BPA transporteras från blodet genom kärlväggarna in till hjärnvävnaden genom att utnyttja samma processer som transporterar aminosyran fenylalanin in i celler. Maligna gliom tar upp 3-4 gånger så mycket BPA som normal hjärnvävnad, vilket innebär att glioblastomcellerna får 3-4 gånger så hög stråldos som den normala vävnaden. Det förhöjda upptaget av aminosyror beror på att cancercellerna delar sig medan normala celler i en färdigvuxen hjärna inte gör det. Tyvärr visar tidiga försök, trots dessa utmärkta teoretiska förutsättningar, att man inte lyckats döda samtliga tumörceller. En trolig förklaring till detta är att det kan finnas grupper av tumörceller som inte tar upp BPA.

Det teoretiska underlaget för BNCT formulerades redan på 1930-talet. Vid tiden för de första behandlingsförsöken under 1950-talet saknades tillgång både till lämpliga neutronstrålar och bärarsubstanser. Dessa behandlingar misslyckades och metoden kom i vanrykte. Neutronstrålningens dåliga kvalitet medförde också att behandlingen gavs i samband med operationen medan operationssåret ännu var öppet [6]. Under senare år har metoden utvecklats.

BNCT förutsätter tillgång till en speciell typ av kärnreaktor. En sådan finns i Studsvik. Ett forskningsprojekt pågår för närvarande, som leds av den nationella svenska planeringsgruppen för behandling av tumörer i centrala nervsystemet i samarbete med ledande kliniker och forskare från universitetssjukhusen och med stöd från Cancerfonden.

Målgrupp

De patienter som kan bli aktuella för BNCT är i första hand patienter med malignt gliom. Enligt de två studieprotokoll, som man följer, inkluderas patienter som är aktuella för primärbehandling.

I Sverige upptäcks årligen cirka 500 fall av maligna gliom. Det bör påpekas att all behandling tillsvidare kommer att ske inom ramen för studier där tydliga kriterier ställts upp för vilka patienter som ska komma ifråga för behandling. Detta gör att antalet behandlade patienter per år inledningsvis kommer att bli lägre.

Utöver malignt gliom förs diskussioner om att även behandla andra tumörtyper där bor ackumuleras, exempelvis andra tumörer i centrala nervsystemet och maligna melanom.

Relation till andra metoder

Det saknas för närvarande kurativ behandling av maligna gliom. Behandling med kirurgi, där så mycket som möjligt av tumörvävnaden tas bort, ges i syfte att hejda sjukdomsförloppet och förlänga överlevnaden. Det operativa ingreppet följs av strålbehandling, vanligtvis under 4-6 veckor. Patienten är under denna tid bunden till den ort där strålbehandling kan ges. I de nordeuropeiska länderna anses operation och strålbehandling idag vara en etablerad behandlingsstrategi vid primära maligna gliom. I vissa situationer anses också cytostatika vara av värde. Effekterna på överlevnad och livskvalitet är dock små då denna behandlingsstrategi tillämpas jämfört med ingen behandling alls. Medianöverlevnaden efter behandling är vid glioblastom endast 9-12 månader och vid anaplastiska gliom drygt två år.

Patientnytta

Det finns inga kontrollerade studier där BNCT jämförts med gängse terapi. Även om det finns möjlighet att använda sig av BNCT vid andra tumörformer finns idag endast erfarenhet från behandling av gliom, och i mindre omfattning från behandling av malignt melanom.

I Japan började man använda metoden 1968. Totalt behandlades 149 patienter med maligna gliom [4]. Vid retrospektiva analyser har ingen uppenbar överlevnadsvinst kunnat påvisas [3]. Dock fann man bland de 38 patienter med grad 3-4 gliom att 19 procent överlevde i 5 år och 10 procent i 10 år. Hos 16 av dessa var tumören lokaliserad inom 6 cm från skalpen. I denna patientgrupp var femårsöverlevnaden 58 procent, medan 29 procent levde 10 år efter behandlingen. Motsvarande överlevnadssiffror hade inte noterats tidigare. Dessa intressanta effekter kan bero på att den BNCT som gavs endast hade effekter på ytligt belägna tumörer.

Under 1990-talet återupptogs försöken vid Brookhaven National Laboratory i USA, nu med effektivare neutronstrålar (epitermala neutroner) och substanser som var bättre bärare av bor (BPA). Den förbättrade neutronstrålen innebar att behandlingen kunde ges efter genomförd operation. Hittills har mer än 50 patienter med glioblastom behandlats [2]. Mediantiden för påvisad tumörprogression var 32 veckor efter en enstaka BNCT. Återfallsmönstret liknade det man finner vid konventionell behandling.

Medianöverlevnadstiden var 13 månader och är således vare sig bättre eller sämre än den som uppnås vid 6 veckors konventionell strålbehandling. Bättre överlevnadssiffror (17 månader) sågs hos patienter som utöver BNCT också erhöll rutinbestrålning med fotoner, vilket kan tyda på att BNCT och fotoner kan angripa olika tumörcellspopulationer.

Enligt de tillgängliga data som idag finns uppnås samma resultat som man uppnår med konventionell strålbehandling trots att den normala och fungerande hjärnvävnaden endast belastas med en fjärdedel av den stråldos som man är tvungen att ge vid konventionell strålbehandling. Detta innebär mindre risk för biverkningar i hjärnan. Det innebär också att man i princip kan upprepa behandlingen, vilket normalt inte kan göras efter konventionell strålbehandling.

Komplikationer och biverkningar

I en kärnreaktor frigörs stora mängder neutroner när urankärnor klyvs. De neutroner som strålar ut från reaktorn har alltför hög hastighet för att åstadkomma kärnreaktioner i bor. Snabba neutroner ger svåra vävnadsskador genom kollisioner med vätekärnor i vävnaden. Genom ett speciellt utarbetat filter bromsas de därför innan de träffar patienten. Långsamma neutroner skadar också normalvävnad genom att de fångas in i väte och kväve. Den ideala strålen ska därför innehålla neutroner med optimala hastigheter.

Bärarsubstansen av bor (BPA) har visat sig vara utan några uppenbara toxiska effekter och tolereras väl av patienten [2]. BNCT-proceduren som helhet har tolererats väl av de behandlade patienterna. Patienterna har efter endast några dagar varit i samma aktivitet som innan BNCT. Patienternas funktionella status har också i flera fall visat sig förbättras efter behandlingen och dosen av kortison har kunnat reduceras eller helt tas bort. Endast mindre problem med hudreaktioner i skalpen har noterats. Inga svårare biverkningar (grad 3-4) har noterats i samband med eller efter BNCT-behandling. Vid obduktion av 12 patienter har man inte funnit några skador på den normala hjärnvävnaden [1]. Det bör betonas att pga den begränsade erfarenhet som finns är kunskapen om biverkningar fortfarande bristfällig.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Det finns inga idag kända vetenskapliga hälsoekonomiska beräkningar av BNCT-behandling. Kostnader för konventionell strålbehandling av maligna gliom är också bristfälligt kända och varierar något mellan olika behandlingssenheter beroende på bl a annat hur schemat för behandlingen ser ut. Ett vanligt upplagt behandlingsschema som sträcker sig över en 6 veckors period kostar mellan 50 000 och 70 000 kronor inkluderande boende på patienthotell. En kostnadsberäkning, där behandlingsskostnader i Helsingfors och Studsvik använts, visar på en kostnad på mellan 130 000 och 150 000 kronor för en hel behandling innefattande infusion av BPA, neutronbestrålning och allmän omvårdnad under behandlingssessionen som totalt varar i cirka 3 dagar.

Sjukvårdens struktur och organisation

Behandling med BNCT kräver ytterst speciell utrustning och kompetens. Om behandlingsresultaten visar sig vara av klinisk betydelse (minst lika bra effekt på överlevnad och acceptabla biverkningar) bör införande av BNCT övervägas om relationen mellan kostnad och patientnytta visar sig vara tillfredsställande. Införande av BNCT skulle då kunna frigöra behandlingsresurser på andra enheter. I framtiden kommer det förmodligen att finnas möjlighet att behandla patienter med BNCT med en sjukhusbaserad protonaccelerator som neutronkälla. Tills vidare är dock den fortsatta utvecklingen av BNCT beroende av tillgången till kärnreaktorer.

Etiska aspekter

Den idag använda behandlingen av maligna gliom är ytterst bristfällig med enbart måttliga effekter på överlevnad och livskvalitet. Därför är det av vikt att söka efter nya behandlingssvågar. BNCT innebär en intressant möjlighet att förbättra behandlingsresultaten. Det är dock ännu inte säkerställt om BNCT har sådana fördelar att det kan anses vara ett fullgott alternativ till konventionell strålbehandling. Man har heller inte tillräcklig kunskap om riskerna med behandlingen. De fördelar som kan ses måste utvärderas i väl kontrollerade studier avseende överlevnad och livskvalitet hos de behandlade patienterna där även hälsoekonomiska aspekter bör belysas. Tills vidare måste BNCT betraktas som experimentell och behandling bör endast ske inom ramen för vetenskapliga studier och med hänsyn till forskningsetiska principer.

Utbredning i Sverige

BNCT finns idag endast vid ett fåtal platser i världen. Behandling av patienter har under 1990-talet genomförts vid två anläggningar i USA, två i Japan samt två i Europa. Behandling av patienter med elakartade hjärntumörer (maligna gliom) har under 2001 påbörjats vid anläggningen i Studsvik. Samtliga patienter kommer att följas upp i observationsstudier där effekten på tumörstorlek och toxicitet utvärderas. Ett nationellt samarbete är nödvändigt, därför stöder cancerfonden ett nationellt forskningsprojekt för behandling av centrala nervsystemets tumörer.

Pågående forskning

Sverige är ett av de ledande länderna vad gäller utveckling av behandling med BNCT. I Uppsala pågår en omfattande experimentell forskning för att finna nya bärarsubstanser av bor. I Lund och Umeå pågår experimentella studier i syfte att optimera stråldoser och finna lämpliga kombinationer med andra behandlingsmodaliteter.

Vid kärnreaktorn i Studsvik har en speciell kammare färdigställts som möjliggör behandlingsstudier av djur och celler med BNCT-metoden som bas. Denna är direkt kopplad till utrustningen för behandling av patienter varför initiala studier experimentellt kan utföras för att jämförelser sedan kan göras med den kliniska behandlingssituationen.

Ett nationellt kliniskt samarbete pågår där två studieprotokoll finns för utvärdering av BNCT vid behandling av glioblastom.

Sakkunnig

Roger Henriksson, Professor, Institutionen för Strålningsvetenskaper och Onkologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Granskare

Lennart Persson, Professor, Neurokirurgiska enheten, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Synpunkter har även inhämtats från:

Britta H-Stenstam, Överläkare, Onkologiska kliniken, Eskilstuna.

Referenser

1. Aziz T, Peress NS, Diaz AZ, Capala J, Chanana AD. Postmortem neuropathological features secondary to boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme. *J Neuropathol Exp Neuro* 2000;59:62-73.
2. Chanana AD, Capala J, Chadha M, Coderre JA, Diaz AZ, Elowitz EH, Iwai J, Joel DD, Liu HB, Ma R, Pendzick N, Peress N, Shady MS, Slatkin DN, Tyson GW, Wielopolski L. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: Interim results from the phase I/II dose-escalation studies. *Neurosurgery* 1999;44:1182-92.
3. Laramore GE, Spence AM. Boron neutron capture therapy (BNCT) for high-grade gliomas of the brain - A cautionary note. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:241-46.
4. Nakagawa Y, Hatanaka H. Boron neutron capture therapy: Clinical brain tumour studies. *J Neurooncol* 1997;33:105-15.
5. Slatkin DN. A history of boron neutron capture therapy of brain tumours: Postulation of a brain radiation dose tolerance limit. *Brain* 1991;114:1609-29.
6. Sweet WH. Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors. *J Neurooncol* 1997;33:19-26.