

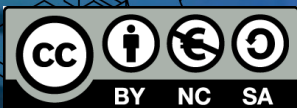
KOSMOS

MEDICINSK FYSIK

SVENSKA FYSIKERSAMFUNDETS ÅRSBOK 2022

STRÅLANDE CANCER- BEHANDLING FRAMFÖR OCH BAKOM KULISSERNA

© EMELY KJELLSON LINDBLOM OCH SVANTE JONSELL



Artikeln publiceras under Creative Commons-licensen CC BY-NC-SA 4.0
För bildmaterial med källhänvisning gäller samma upphovsrättsliga regler som för källan.





Svante Jonsell fick 2013 ett cancerbesked. Under några år därefter fick han en fysikers upplevelse som patient behandlad med joniserande strålning. I denna artikel delar han sin personliga berättelse, samtidigt som Emely Kjellsson Lindblom grundligt förklarar bakgrunden till strålningens biologiska verkan och fysiken bakom olika behandlingsmetoder.



Emely Kjellsson Lindblom

är legitimerad sjukhusfysiker och universitetslektor i medicinsk strålningsfysik vid Stockholms universitet. Hon undervisar i strålningsbiologi och strålterapeutisk fysik och biologi, och forskar om hur strålbehandling kan optimeras.



Svante Jonsell

är docent i atomfysik och universitetslektor vid Fysikum, Stockholms universitet. Han forskar på teorin för kalla atomer och antiatomer, det senare som medlem av ALPHA- och GBAR-samarbetena vid CERN.

Strålbehandling kan ges med olika partiklar. På Skandionkliniken i Uppsala behandlas patienter med protoner, som uppvisar en Braggtopp i djupdoskurvan där majoriteten av stråldosen absorberas. Bild från Skandionkliniken. Se även sid 27.

Strålande cancer- behandling framför och bakom kulisserna

Var tredje person i världen drabbas någon gång av cancer, och hälften av dessa patienter får strålbehandling. År 2016 var Svante Jonsell, lektor i atomfysik vid Stockholms Universitet, en av dem.

”För min del började det hela på Roslagsbanan under hösten 2013. På den tiden fanns ännu gratistidningen Metro och där jag la märke till en annons där försökspersoner söktes till ett forskningsprojekt. Det som fångade min uppmärksamhet var att försökspersonerna skulle genomgå en PET-kameraundersökning (dvs. positronemissionstomografi). Eftersom positroner ingår i min forskning och jag gärna ville lära mig mer om PET anmälde jag mig som frivillig och blev också utvald.

Innan det var dags för PET-undersökningen skulle ett antal MR-bilder (magnetresonans) tas. Några dagar efter att MR-bilderna hade tagits fick jag dock ett telefonsamtal från ledaren för forskningsprojektet som meddelade att jag tyvärr inte kunde delta i studien eftersom en ”anomali” hade upptäckts på MR. Vad detta handlade om kunde han inte säga, men jag skulle bli kallad till läkare snart. För mig följde en mycket orolig vecka, som jag faktiskt tror kan ha varit en av de värsta under hela den här processen. När jag så småningom träffade en neurolog fick jag reda på att jag hade en hjärntumör¹, som visserligen var stor, men ganska väl avgränsad och opererbar, så det skulle säkert ordna sig. Märkligt nog kändes detta som något av en lättnad, problemet var identifierat och en plan framåt

¹Tekniska data: höger frontalt fibrillärt astrocytom, grad II.

fanns. Ett par månader senare utfördes operationen som gick bra, även om jag hade ganska svåra men tack och lov övergående problem med koordination och fokus efteråt. Efter operationen gjordes regelbundna uppföljningar genom magnetresonansundersökningar. Dessa visade efter en tid att vissa tumörrester fortfarande fanns kvar, varför jag ungefär 1,5 år senare genomgick en andra operation. För att försäkra oss om att alla rester skulle försvinna bestämdes att denna andra operation skulle följas upp med strålbehandling. Jag fick besöka Karolinska sjukhuset för att informeras om procedurerna samt för att gjuta en mask som skulle användas till att spänna fast mitt huvud i exakt rätt position. Dessbättre är jag inte klaustrofobiskt lagd och jag har lärt mig tillräckligt om strålning för att förstå att det inte är någon vidare bra idé att vicka på huvudet under behandlingen, så den delen var inget problem för mig. På det här stadiet planerades det för den vanligaste formen av strålbehandling, dvs. fotonstrålning. Innan den kunde komma igång måste dock sjukhusfysikerna gå igenom mitt fall och lägga upp en detaljerad plan för behandlingen.”

Varje strålbehandling börjar med bildtagning, vanligtvis med hjälp av datortomografi, DT (eng. *computed tomography*, CT). Det ställs stora krav på dessa bilder, som kommer att ligga till grund för hur behandlingen utformas och utförs. Exempelvis behöver patienten ligga på precis samma sätt vid varje behandlingstillfälle, så att stråldosen hamnar på precis rätt ställe i kroppen. Att merparten av den joniserande strålningen fokuseras till tumören är mycket viktigt, eftersom strålningen genom att avge energi bryter kemiska bindningar i livsviktiga molekyler som DNA. Detta leder till olika utfall beroende på om cellen lyckas reparera skadan eller inte. En bestående, eller felaktigt reparerad skada, kan leda till att cellen dör, vilket är precis vad vi vill åstadkomma för exempelvis tumörceller. Idealt skulle detta bara ske i de celler som behöver oskadliggöras, men det är förstås inte möjligt att styra och det är därför av yttersta vikt att behandlingen både planeras och utförs med stor noggrannhet.

Absorberad dos

Den fysikaliska storheten absorberad dos mäts i enheten gray (Gy), $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$, efter den brittiske fysikern Louis Harold Gray (1905–1965). Stråldosen mäts alltså i absorberad energi per massa, men det är inte den totala absorberade energin som avgör den biologiska effekten. Som exempel är totala energin som absorberas i en person på 70 kg utsatt för en helkroppsdos på 4 Gy (en dödlig dos för hälften av befolkningen) endast 67 kcal, det vill säga samma energi som fås av en klunk hett kaffe. Det som ligger bakom skillnaden i biologisk effekt mellan icke-joniserande och joniserande strålning är istället energin hos de kvanta/partiklar som utgör strålningen. Det är denna energi som avgör om kemiska bindningar i livsviktiga molekyler som vatten, eller själva DNA-molekylen, kan brytas.

Typer av joniserande strålning

Flera typer av joniserande strålning används världen över för att bota cancer och andra sjukdomstillstånd (se Tabell 1). Vanligast är högenergetiska fotoner som genereras i en linjäraccelerator, men även högenergetiska elektroner, protoner och tyngre joner som kol används frekvent i andra länder som exempelvis Japan, Kina, Tyskland, Italien och Österrike. Generellt gäller att ju tyngre partikel, desto större accelerator. En linjäraccelerator för fotonbehandling får plats i behandlingsrummet, medan protoner och koljoner som används kliniskt accelereras i cyklotroner eller synkrotroner som är betydligt större och befinner sig i ett annat rum än patienten.

Partikel	massa	laddning	energi inom strålbehandling	hastighet
foton	–	–	upp till 25 MeV	c
proton	1 u	+1 e	upp till 250 MeV	upp till 0,6 c
koljon	12 u	+6 e	upp till 400 MeV	upp till 0,7 c

Tabell 1: Olika partiklar som vanligen används inom strålterapi och deras energispänn.

Acceleratorer inom svensk sjukvård

I en linjäraccelerator accelereras elektroner i ett vakuumrör mot en anod bestående av ett tungt grundämne. När elektronerna träffar anoden genereras både karakteristisk röntgenstrålning och bromsstrålning, alltså fotoner, och det är denna som används för att behandla patienten. Med hjälp av tunga block (vanligtvis i bly) som blockerar en del av strålningen kan önskad form på strålfältet uppnås, typiskt motsvarande projektionen av tumören från respektive bestrålningsvinkel.

Protonstrålar genereras istället i en cyklotron, där partiklarna accelereras i en spiralformad bana i en cylindrisk vakuumkammare för att sedan med hjälp av magneter fokuseras och ledas till behandlingsrummet. För att protonerna ska kunna tränga tillräckligt djupt in i vävnaden krävs att de har en energi kring 250 MeV. Att upprätthålla så stora potentialskillnader t.ex. mellan två metallplattor är svårt, vilket gör att en linjär acceleration inte fungerar. I stället används tekniker som först utvecklades för experiment inom partikelfysik. Tricket är att låta protonerna passera en mycket mindre potentialskillnad, men göra det många gånger och för det behövs en cyklisk partikelbana. Det enklaste verktyget för att göra detta är cyklotronen som utvecklades av Ernst O. Lawrence på 1930-talet (och gav honom nobelpriset i fysik 1939). Från den 200 ton tunga cyklotronen på Skandionkliniken i Uppsala leds protonerna till gantryt, den portal som protonstrålen till slut levereras genom. Gantryt omger patientbritsen och är hela 10 meter i diameter. Detta för att möjliggöra bestrålning från alla håll, vilket kräver att strålen kan böjas i 360 grader runt patienten utan att orimligt starka magneter behövs.

Fotoners växelverkan i materia

Fotoner som färdas genom materia kan ibland passera utan någon växelverkan alls, men de kan också absorberas helt eller spridas, med eller utan energiförlust. Det leder till att fotonstrålen dämpas eller reduceras, en process som kallas attenuering. Attenueringen beror på fotonernas energi och materialets egenskaper. Antalet fotoner $d\Phi$ som växelverkar i ett tunt lager dx på djupet x i ett absorberande material är proportionellt mot dx och antalet fotoner Φ som träffar det genom den linjära attenueringskoefficienten μ [cm^{-1}]:

$$d\Phi = -\mu dx \Phi(x) \quad .$$

Genom att integrera från $x=0$ till $x=d$ fås antalet primärfotoner $\Phi(d)$ som transmitteras genom absorbatoren:

$$\Phi(d) = \Phi_0 e^{-\mu d} .$$

Den linjära attenueringskoefficienten är i sin tur proportionell mot det totala atomära tvärsnittet σ_{tot} genom:

$$\mu = N\sigma_{\text{tot}} ,$$

där N är antalet atomer per volym:

$$N = \frac{N_A \rho}{A} .$$

N_A är Avogadros tal, A den relativa atommassan och ρ densiteten.

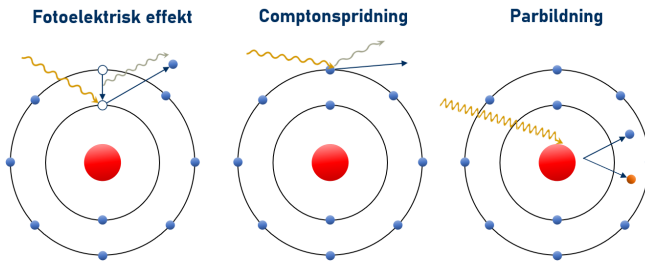
Vid fotonbehandling överförs energi till patienten främst genom tre typer av växelverkan: fotoelektrisk effekt (τ), Comptonspidning (σ_C), och parproduktion (κ), se figur 1. Den totala linjära attenueringskoefficienten kan därför uttryckas som summan av koefficienterna för dessa tre processer:

$$\mu = \tau + \sigma_C + \kappa .$$

För fotonenergi $h\nu$ och atomnummer Z är atomära tvärsnittet för fotoelektrisk effekt proportionellt mot mellan Z^{4-5} och $h\nu^{-3}$. För Comptonspridning är tvärsnittet proportionellt mot Z och för parproduktion mot Z^2 .

Inom det energiområde som är mest relevant för strålbehandling (0,1–10 MeV), och givet att människokroppen till stor del består av vatten, kommer merparten av stråldosen att härröra från de Comptonväxelverkningar som sker i patienten. Därmed kommer μ att domineras av σ_C . För att eliminera densitetsberoendet är det vanligt att dividera μ med absorbatorns densitet ρ , vilket ger massattenueringskoefficienten, μ/ρ . Se figur 2 för ett par exempel.

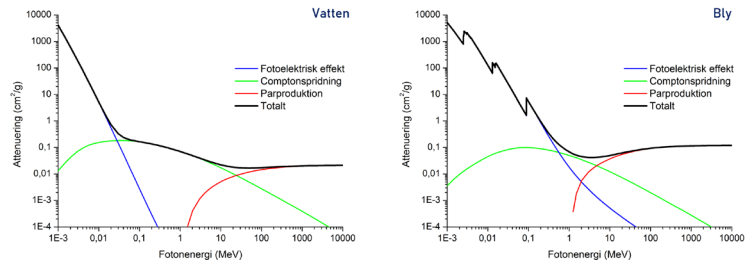
Gemensamt för alla typer av fotonväxelverkan är att den överförda energin inte kommer att absorberas på samma ställe, utan förs vidare av s.k. sekundärelektroner. Därmed är det dessa som bygger upp själva stråldosen, som ju är den absorberade energin per massa. Beroende på växelverkan får sekundärelektronerna olika mycket energi och därmed olika räckvidd. En djupdoskurva beskriver hur dosen fördelas över djup i ett material och visar hur dosen byggs upp till ett maximum över ett djup som motsvarar



Figur 1: Vid fotoelektrisk effekt absorberas den inkommande fotonen helt av en innerskalselektron som lämnar atomen med en kinetisk energi som motsvarar skillnaden mellan fotonens energi och elektronens bindningsenergi. Vakansen fylls av en elektron från ett yttre skal och skillnaden i bindningsenergi emitteras som en karakteristisk röntgenfoton eller som en Augerelektron. Vid Comptonspridning sker växelverkan med en ytterskalselektron som lämnar atomen. Fotonen fortsätter i en annan riktning, och med lägre energi. Om fotonens energi överstiger $1,022 \text{ MeV}$ ($2m_e c^2$) kan parbildning ske. Då växelverkar fotonen med atomkärnans Coloumbfält, varpå den absorberas och ett elektron-positronpar skapas.

de sekundära elektronernas räckvidd. Ju högre fotonenergi, desto längre räckvidd hos de sekundära elektronerna, och desto djupare belägen maxdos, se figur 3.

”Några dagar innan det var dags för premiärdosen hörde de dock av sig igen från sjukhuset. De föreslog att jag istället för den mer traditionella fotonstrålningsterapin skulle få protonstrålning. Protoner betar sig annorlunda än fotoner när de färdas genom mänsklig vävnad. Fördelen, är framförallt att protonerna stannar och frigör sin energi inom ett mer väldefinierat område. Genom att skicka en rad pulser från olika riktningar kan den rätta volymen ”målas” med strålning, och bara en minimal andel hamna i den omgivande friska vävnaden. Kort sagt, det går att sikta bättre så att strålningen landar där den ska. Strålning på frisk vävnad kan ge upphov till nya tumörer längre fram i livet och därför används protonstrålning oftare på barn (hur man nu får dem att ligga still), men även min hjärna ansågs tydligen ha tillräckligt långt kvar. Allt det där tyckte jag lät bra, så vi bytte raskt från fotoner till protoner. Det ska dock sägas att man inte generellt kan säga att den ena formen är bättre än den andra. Valet baseras alltid på en individuell bedömning där många faktorer spelar in.”



Figur 2: Massattenuering för fotoner i vatten (vänster) och bly (höger). För bly syns tydligt M-, L-, och K-kanterna för karaktäristisk röntgen (data från National Institute of Standards and Technology [NIST]).

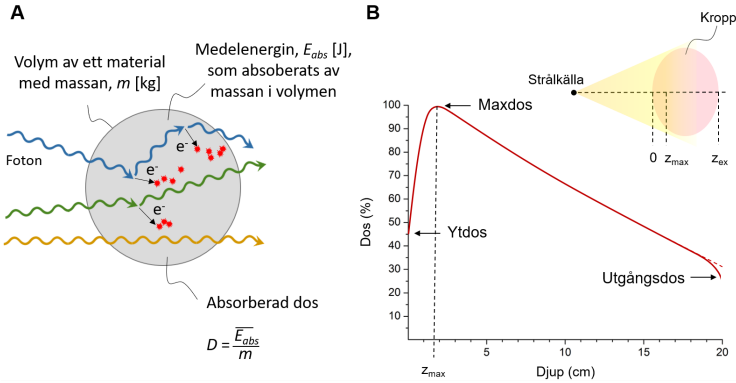
Protoners växelverkan i materia

Att protonstrålar skulle kunna användas för att behandla cancer föreslogs redan 1946 av den amerikanske fysikern Robert Wilson. Vid mitten av 1950-talet hade idén mognat så pass att de första patienterna kunde behandlas. Vid Berkeleyuniversitetet i Kalifornien, där Lawrence konstruerade sin cyklotron, behandlades 1954 en patient med bröstcancer. Även Sverige var tidigt ute. Gustav Werners institut i Uppsala var bland de första i världen då de 1957 behandlade en patient med livmoderhalscancer. Möjligheter till behandling i stor skala fanns dock inte i Sverige förrän 2015, då Skandionkliniken öppnade i Uppsala.

”Anläggningen var alltså skinande ny då jag kom dit på mitt första besök i januari 2016. Nu lades det upp en ny behandlingsplan, enligt vilken jag skulle totalt få 54 gray strålning uppdelat på 30 dagliga doser (kallat fraktioner på internlingo). Att det inte är så bra att få 54 gray på en och samma gång kan man förstå, men en ytterligare orsak till att dela upp dosen är att den då ges över en längre tid, vilket gör behandlingen mer skonsam för den friska vävnaden.”

Protoner, som ju är laddade partiklar, växelverkar på ett helt annat sätt än fotoner. Energin överförs genom elastiska och inelastiska kollisioner med materialets elektroner och atomkärnor (se figur 4), vilket leder till att protonerna bromsas och sprids.

Bromsförmågan S (eng. *stopping power*) beskriver energiförlusten hos en laddad partikel av typ Y med kinetisk energi T per



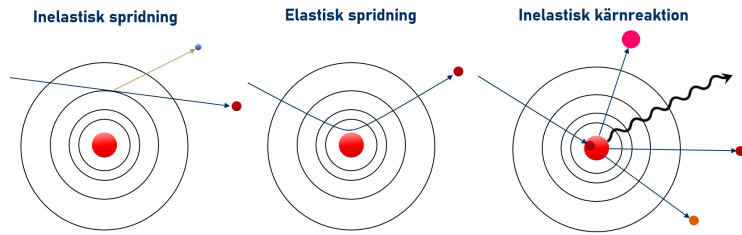
Figur 3: Fotoner avger energi i materia genom de sekundärelektroner som genereras. Därmed deponeras inte dosen där fotonväxelverkan sker, utan på ett avstånd som beror på sekundärelektronernas kinetiska energi. A: Fotoner infaller mot en volym med massan m och frigör genom växelverkan i materialet sekundärelektroner e^- . Dessa elektroner avger sedan energi som absorberas i materialet. Den absorberade dosen D är en makroskopisk storhet i och med att den motsvarar medelenergin \bar{E}_{abs} absorberad av massan m i en volym. B: Djupdoskurvan för fotoner karakteriseras av en relativt hög ytdos, en maxdos på ett djup som motsvarar de sekundära elektronernas räckvidd, och en utgångsdos.

längd x , i ett medium med atomnummer Z :

$$S_{Y,T,Z} = \left(\frac{dT}{dx} \right)_{Y,T,Z} .$$

Detta beskriver energiförlusten hos laddade partiklar, men relevant för den absorberade dosen är den absorberade energin. När laddade partiklar växelverkar med materia kan såväl högenergetiska sekundärelektroner (s.k. deltastrålar) som fotoner skapas. I båda fallen kommer den överförda energin att färdas vidare i materialet och därmed inte bidra till den lokalt absorberade dosen. Genom att begränsa bromsförmåga till att inkludera endast de kollisioner som leder till energiöverföringar under ett visst tröskelvärde får man istället en begränsad form av bromsförmåga, *linear energy transfer*, LET. LET beskriver den medelabsorberade energin per längd av ett partikelspår, och är alltså starkt kopplad till jonisationstätheten. Ju högre jonisationstäthet, desto högre LET, se tabell 2.

Till skillnad från fotoner har protoner (och andra laddade partiklar) en begränsad räckvidd som motsvarar det djup vid vil-



Figur 4: Vid inelastisk spridning med atomära elektroner förlorar protonen rörelseenergi och bromsas därmed upp. Denna process påverkar dock inte protonens riktning nämnvärt, eftersom den är så mycket tyngre än elektronen. Vid elastisk spridning med atomkärnan ändras däremot protonens riktning och den kan avvika från huvudstrålen. Vid en inelastisk kärnreaktion försvinner primärprotonen, och såväl neutroner som gammastrålning emitteras. Denna process är relativt ovanlig och utgör cirka 5% för 100 MeV-protoner, 10% för 150 MeV-protoner, och 20% för 250 MeV-protoner.

ket protonernas rörelseenergi tar slut. Mot slutet av sin räckvidd deponerar protonerna merparten av dosen i vad som kallas Braggtoppen. Detta kan förklaras genom att protonernas hastighet sjunker i takt med att de förlorar kinetisk energi. Den överförda energin är omvänt proportionell mot hastigheten i kvadrat, vilket resulterar i en dramatisk ökning när protonernas hastighet är nära noll, och sålunda uppstår Braggtoppen, se figur 5. Efter Braggtoppen avklingar dosen snabbt, vilket gör protonterapi extra fördelaktig vid behandling av tumörer nära strålkänsliga organ eller strukturer.

Som tidigare nämnts används även tyngre laddade partiklar som koljoner inom strålbehandling utanför Sverige. Eftersom koljoner har både högre massa och större laddning än protoner kan en mer fördelaktig dosfördelning erhållas. Ingångsdosen är lägre, och Braggtoppen skarpare. Därmed kan dosen bättre anpassas till behandlingsvolymen, något som möjliggörs av den minskade spridningen av koljoner i materia jämfört med protoner. Dock fås, till skillnad från protoner, ett dosbidrag bortom Braggtoppen som härrör från fragmenteringen av såväl koljonerna själva som atomerna i materialet de färdas i. Dessa fragment har lägre LET, och därför längre räckvidd än koljonerna själva, vilket resulterar i en fragmenteringssvans i djupdoskurvan. Den högre jonisationstätheten hos koljoner, som härrör från den större laddningen, leder också till en större biologisk effekt.

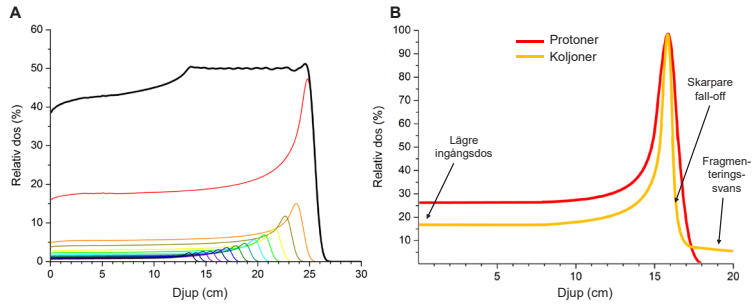
Strålkvalitet	LET (keV/ μm)
Co-60 gammafotoner (1,25 MeV)	0,2
250 kV röntgen	2,0
10 MeV-protoner	4,7
150 MeV-protoner	0,5
2,5 MeV-alfapartiklar	166
2 GeV järnjoner (kosmisk strålning)	1000

Tabell 2: *Typiska LET-värden för olika strålkvaliteter. Notera att medan bromsförmåga endast används för laddade partiklar används LET även för oladdade partiklar som fotoner. LET ökar med laddningen och massan hos partikeln. För en given partikeltyp gäller att LET minskar med ökande energi.*

Forskning har även gjorts med antiprotoner, dvs. protonens antipartikel, för strålbehandling. Då antiprotoner träffar vanliga atomer (i detta fall i en tumörcell) så annihileras de och deras massa omvandlas till energi hos en skur av partiklar. Fram tills den stannar är antiprotonens växelverkan med sin omgivning i stort sett identisk med vanliga protoner, men som en extra bonus förstörs en atomkärna i tumören och energin som frigörs träffar närliggande cancerceller som också förstörs. Experiment på preparat som ska likna celler i mänsklig vävnad visade att jämfört med protoner krävs en fjärdedel så många antiprotoner för att nå samma verkan. Detta borde innebära betydligt mindre skador på frisk vävnad. Men även om tidiga resultat förefaller intressanta är det långt kvar tills idéerna eventuellt kan omsättas i en fungerande och säker behandlingsform.

Joniserande strålningens biologiska effekter

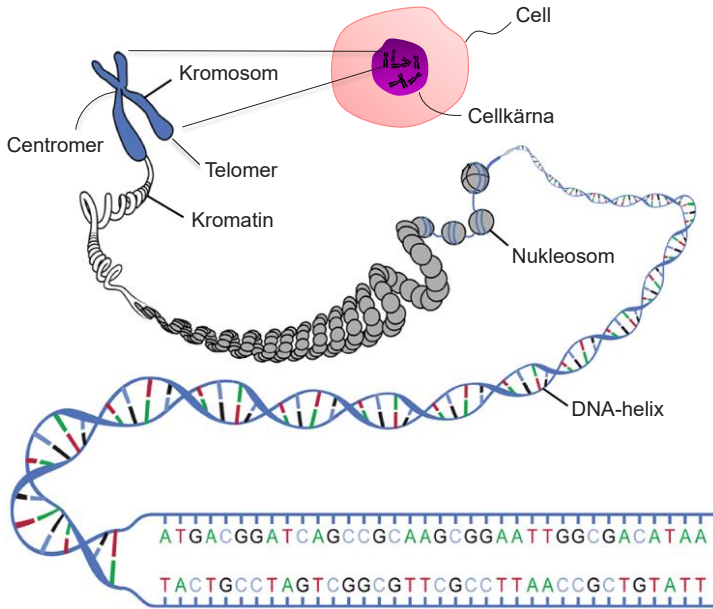
År 1977 utförde Waters och Howard ett experiment i vilket de placerade en tunn, alfastrålande poloniumnål på olika positioner i en cell. De observerade att medan cellen kunde överleva höga stråldoser till cellmembranet och cytoplasman, så räckte det med att ett fåtal alfapartiklar träffade cellkärnan för att cellen skulle dö. Detta kan förklaras med att cellkärnan innehåller den mest kritiska strukturen för cellens överlevnad och funktion: DNA-molekylen, se figur 6. DNA står för *deoxynucleic acid*, eller deoxynukleinsy-



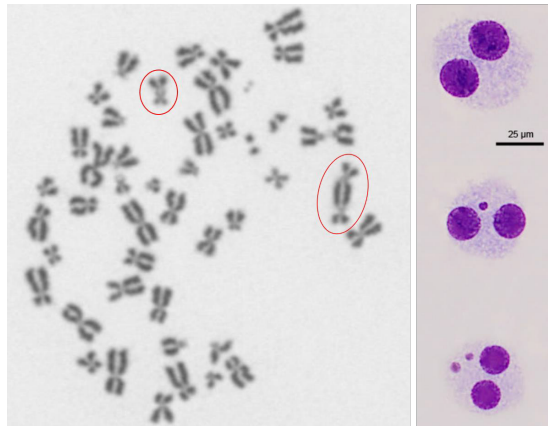
Figur 5: A: En monoenergetisk protonstråle uppvisar en relativt låg ingångsdos och en betydligt större maxdos som koncentreras till ett avgränsat djup, vilket beror på protonenergin. För att täcka in hela behandlingsområdet överlappas flera monoenergetiska protonstrålar med varierande energi. Detta leder till en utsmetad Braggtopp, (svarta kurvan). B: Med koljoner kan en lägre ingångsdos och en skarpare Braggtopp erhållas.

ra på svenska, och beskriver den cirka 2 meter långa dubbelhelix som utgör hela vår genetiska kod. Under en cellcykel kopieras hela DNA-molekylen så att de två dotterceller som skapas vid celledelning (mitos) får varsin komplett genuppsättning. I samband med mitosen kondenseras DNA-molekylen till kromosomer, X-liknande strukturer som kan ses i mikroskop. För att mitosen ska lyckas är det viktigt att alla kromosomer har rätt form och saknar skador.

När bindningar i DNA-molekylen bryts kan konsekvenserna bli allvarliga, men cellen har också avancerade mekanismer för att reparera skador på DNA. Vissa typer av skador är enkla att reparera, medan andra är betydligt svårare. Om exempelvis ena kvävebasen i ett baspar förstörs, kan cellen enkelt reparera skadan eftersom basen på motstående sida talar om vilken bas som saknas (i och med att A alltid binder till T, och C alltid binder till G). Om däremot ett helt baspar förstörts uppstår ett s.k. dubbelsträngsbrott som är betydligt svårare att reparera. DNA-strängen och därmed kromosomen är då helt av på ett ställe, och om cellen inte lyckats reparera skadan innan mitos kommer den med stor sannolikhet att dö. Det beror på att själva mitosen havererar, eftersom en eller flera kromosomer är defekta. Detta är den vanligaste typen av celledöd som orsakas i tumörer vid strålbehandling, se figur 7.



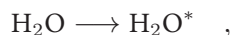
Figur 6: Den mänskliga DNA-molekylen är cirka 2 meter lång och innehåller hela vår genetiska kod. De två polymerer som brukar kallas DNA-molekylens ryggrad består av sockermolekyler och fosfatgrupper. Mellan dessa finns sekvenser av kvävebaspar som utgörs av fyra olika typer: adenin (A), tymin (T), cytosin (C), och guanin (G). Adenin binder enbart till tymin, och cytosin binder enbart till guanin. Sekvensen av dessa kvävebaser utgör den genetiska koden, vilken bestämmer ordningen av aminosyror i proteiner. Inför celledelning (mitos) kondenseras och organiseras DNA-molekylen i kromosomer. Varje X-kromosom består då av två kromatider, som är exakta kopior av varandra, sammanhållna vid en punkt som kallas centromer. Centromeren har en avgörande roll vid celledelningen för att de två dottercellerna som skapas ska få en kromatid vardera av varje X-kromosom. Ändarna på kromosomen kallas telomerer, och består av unika DNA-sekvenser som upprepas flera gånger. Vid varje mitos förkortas telomererna, och när de är slut börjar istället delar av den genetiska koden att kapas. Telomererna anses därför avgöra cellens livslängd. Vissa celler, som cancerceller, kan undgå detta åldrande genom att aktivera enzymet telomeras, vilket möjliggör att telomererna kontinuerligt kan återbyggas (anpassad bild ursprungligen från OpenStax — <https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface>, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30131204>).



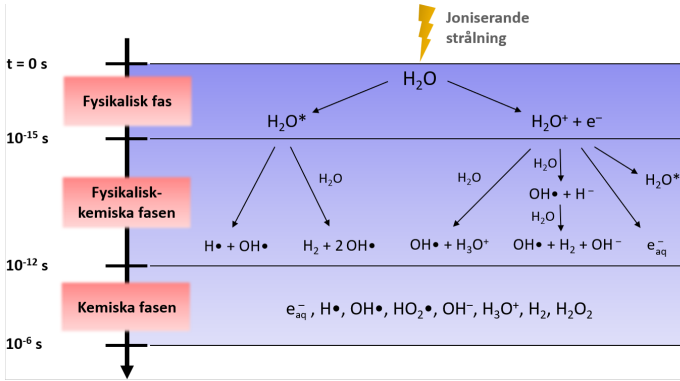
Figur 7: Vänster: en uppsättning kromosomer innehållande två avvikande dicentriska kromosomer, dvs. de har två centromerer. Denna typ av avvikelse är dödlig, eftersom de två kromatiderna inte kan separeras, och mitosen havererar. Höger: bilden visar cellkärnan i ljuslila och DNA i mörklila. Mitosen har avbrutits strax innan kärnan delar sig i två (cellkärnan är fortfarande intakt men innehåller två separata ansamlingar DNA). Efter att cellkärnan delats i två går det inte att avgöra vilka celler som har samma ursprung. I den översta cellen har DNA-molekylen delats korrekt, medan det i de två nedre exemplen förekommer s.k. mikrokärnor, alltså DNA-fragment som på grund av kromosomskador lossnat från det övriga DNA (väster bild från Andrzej Wojcik, höger bild publicerad med tillstånd från IAEA [International Atomic Energy Agency, (2011)]).

Radiolys av vatten

Eftersom människokroppen innehåller mycket vatten, spelar radiolys — kemisk spjälkning av molekyler genom joniserande strålning — av just vatten en viktig roll för strålningens biologiska effekter. Vid växelverkan med joniserande strålning kan vattenmolekylen joniseras eller exciteras:

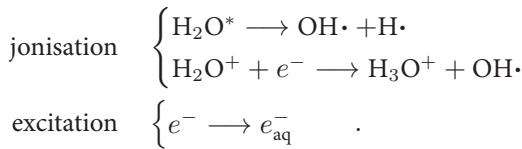


Detta, den fysikaliska fasen, varar i storleksordningen 10^{-15} sekunder. Därefter följer den fysikalisk-kemiska fasen, med en varaktighet på 10^{-15} — 10^{-12} sekunder, under vilken en myriad av



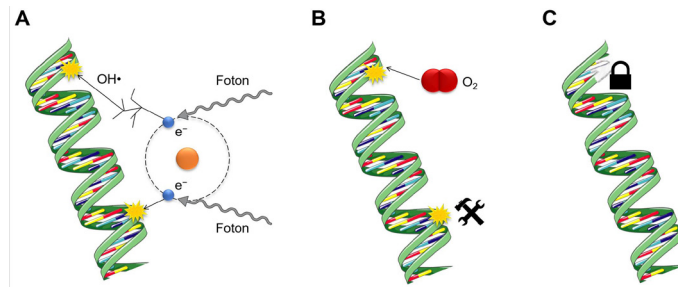
Figur 8: När joniserande strålning växelverkar i vatten sker en kemisk spjälkning av vattenmolekyler som leder till en kaskad av joner, molekyler och radikaler. OH-radikalen i synnerhet står för de flesta DNA-skador som orsakas av fotoner och elektroner.

kemiska föreningar produceras, däribland hydroxylradikalen (OH•):



Efter den fysikalisk-kemiska fasen reagerar de olika molekylslagen som producerats inom partikelspåret men de diffunderar också vidare. Det möjliggör vidare reaktioner molekylerna emellan, och med andra molekyler. Denna diffusion och de efterföljande kemiska reaktionerna resulterar i att partikelspåret utvidgas, och denna fas är också längre, 10^{-12} – 10^{-6} sekunder, se figur 8.

Även om sekundärelektroner som frigörs i den fysikaliska fasen förmår jonisera och därmed skada DNA-molekylen direkt, är hydroxylradikalens livslängd betydligt längre än den fysikaliska fasen, och den förmår också röra sig en längre sträcka. För joniserande strålning med låg jonisationstäthet som fotoner, elektroner och protoner, leder detta till att majoriteten av de uppkomna DNA-skadorna orsakats av hydroxylradikaler snarare än sekundärelektroner. Även om skadorna i sig inte är så allvarliga för cellen, kan DNA-skador orsakade av just hydroxylradikaler fixeras av molekylärt syre, vilket förhindrar att skadan repareras. Därmed blir konsekvensen betydligt allvarligare. Det innebär att celler som



Figur 9: A: Strålningsinducerade DNA-skador kan uppkomma genom växelverkan mellan DNA och sekundärelektroner, eller mellan DNA och fria radikaler. För strålning med låg jonisationstäthet som fotoner och elektroner skapas majoriteten (67%) av DNA-skadorna genom just fria radikaler. B: DNA-skador som orsakats av fria radikaler kan fixeras av molekylärt syre. C: En fixerad DNA-skada kan inte lagas av cellen, och blir därför permanent (figur skapad m.h.a. resurser från Servier Medical Art, Creative Commons Attribution 3.0 unported license).

har syrebrist får ett ökat skydd mot strålning, eftersom fixering av DNA-skador inte kan ske i dessa celler, se figur 9.

En av de stora utmaningarna inom strålbehandling är att flertalet solida tumörer innehåller områden med syrebrist som därmed har ökad motståndskraft mot strålningen. Beskrivningen av hur tumörceller anpassar sig till den syrefattiga miljön och kopplingen mellan syrebrist och en mer aggressiv tumörform gav 2019 Kaelin, Ratcliffe och Semenza Nobelpriset i fysiologi eller medicin.

Utformningen av en strålbehandling

”Rent praktiskt gick behandlingen till så att jag fick lägga mig så bekvämt som möjligt på en brits intill en stor maskin. Därefter spändes huvudet fast med hjälp av masken (se figur 10). Efter det kunde jag själv inte se någonting av vad som hände, men jag kunde höra och känna. Först lämnade sköterskorna rummet för att inte utsättas för strålning, precis som hos tandläkaren. Därefter åkte britsen upp och in i gantryt. Jag kände en del små skakningar då positionen finjusterades. Under behandlingen kunde jag höra hur olika delar av maskinen rörde sig för att skicka in protoner från olika riktningar. Självt låg jag och



Figur 10: Varje strålbehandling inleds med att bildunderlaget till själva dosplaneringen insamlas. Patienten behöver ligga på precis samma sätt vid bildtagningen som vid behandlingen, och all utrustning som används för att säkerställa att patienten ligger still måste finnas med även vid bildtagningen. I det här fallet rör det sig om en huvudmask och en knä kudde. C-D: I såväl bildtagnings- som behandlingsrummet finns ett positioneringssystem med laser. Med hjälp av markeringar på masken och lasersystemet kan patienten positioneras på samma sätt vid varje behandling (foto från Skandionkliniken).

fokuserade på att inte röra huvudet det minsta i så där en 20 minuter, varefter sköterskorna kom tillbaka och hjälpte mig loss. Det var allt! Det mest fascinerande var att jag inte märkte det minsta av 1,8 grays strålning som träffat mig, inte ens lite värme.”

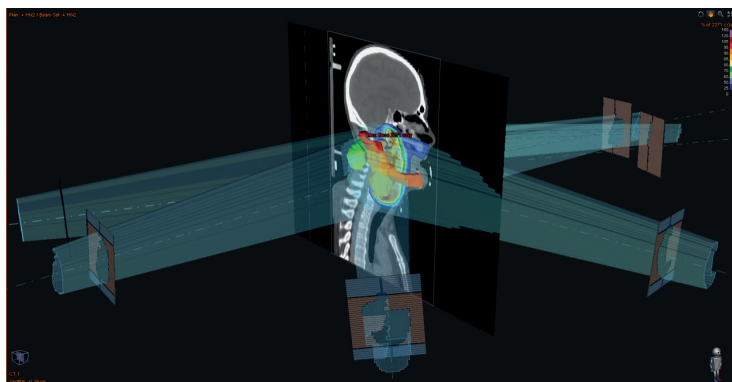
Innan en strålbehandling ens kan börja planeras, behövs noggranna, tredimensionella bilder, där all utrustning som kommer att användas under själva behandlingen finns med. Den datortomograf (vanligtvis) som används för att ta dessa bilder ska i så stor utsträckning som möjligt likna behandlingsenheten med avseende på exempelvis britsens utformning. Detta är viktigt eftersom man från CT-bilderna erhåller information om elektrondensiteten i varje voxel² av såväl patienten som britsen och annan utrustning,

²Tredimensionell pixel.

och det är i sin tur avgörande för de dosberäkningar som senare utförs i samband med att dosplanen produceras. Beroende på var i kroppen behandlingsområdet sitter kan olika typer av fixationsmedel behövas. En behandling av huvud-halsområdet kräver vanligtvis en termoplastisk mask som formgjuts efter varje patient och som möjliggör fixering av patientens huvud mot britsen. Andra vanliga fixationsredskap är vakuumpuddar under benen och s.k. vingbrädor som patienten kan vila armarna på om dessa behöver hållas i någon speciell position, se figur 10.

En läkare markerar det område som ska behandlas och även eventuella organ som löper särskild risk att utsättas för höga doser och/eller är särskilt strålkänsliga. Därefter skapas en dosplan i dosplaneringssystem. Antalet bestrålningsvinklar och inställningar för kollimatorer för varje vinkel bestäms i syfte att uppnå den förskrivna dosen i målvolymen utan att riskorgan får för hög dos. Denna process kan vara både ”framåtriktad” och invers, dvs. motsvara ett optimeringsproblem med målfunktioner (uppnå förskrivna dos till en viss volym) och bivillkor (överskrid inte vissa doser till riskområden), se figur 11. När dosplanen är klar granskas den av såväl läkare som sjukhusfysiker. Strålning enligt den fastställda planen levereras sedan till patienten under det antal behandlingstillfällen som ordinerats.

”Till en början märkte jag alltså inget alls av min behandling. Jag mådde som förut, kunde jobba på deltid, men fem dagar i veckan fick jag resa fram och tillbaka till Uppsala. Ungefär halvvägs genom behandlingen började jag dock tappa hår lokalt där strålningen träffade huden. Det är en mycket vanlig bieffekt, eftersom strålningen slår ut hårsäckarna (tillfälligt eller permanent). Annars fick jag inte några bieffekter och kunde till och med resa på konferens i Japan två veckor efter avslutad behandling. Nu har håret vuxit tillbaka, men är fortfarande tunnare i området där strålningen träffade. För mig som inte hade vårdats på sjukhus sedan jag fyra år gammal opererades för öroninflammation var det här verkligen en oväntad resa. Jag har fått stifta bekantskap med många olika former av behandlingar. Jag är mycket tacksam mot all vårdpersonal



Figur 11: Den färdiga dosplanen innehåller bland annat information om dosnivåer, bestrålningsvinklar och fluens. Den granskas och godkänns av såväl fysiker som läkare innan behandlingen påbörjas.

„som alltid givit mig bästa bemötande och vård. Jag är också tacksam för alla de vetenskapliga framsteg som gör att vi nu kan framgångsrikt behandla sjukdomar som min. Den utlovade PET-undersökningen har dock fortfarande inte blivit av.”



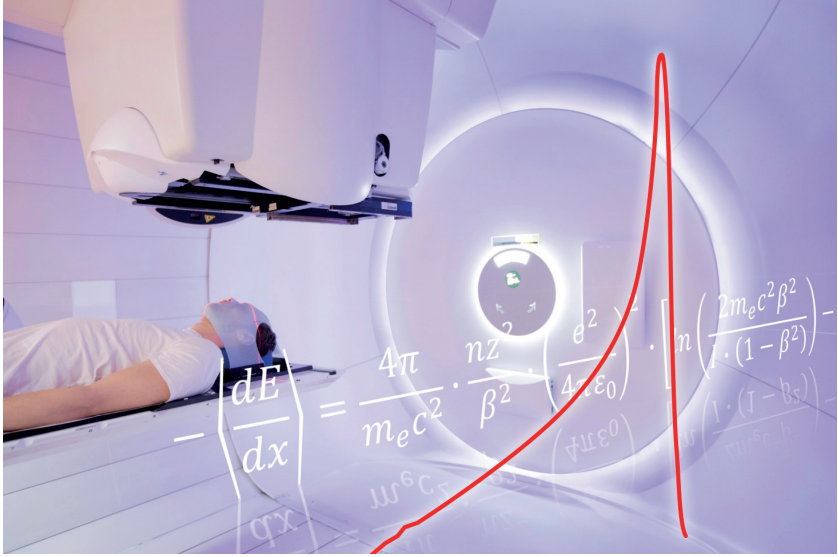
Vidare läsning

Atterling, H. (1943). Cyklotronen, *Kosmos* 1943, 41.

International Atomic Energy Agency. (2011). *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies*, IAEA, Vienna.

Mohan, R. (2022). A review of proton therapy — Current status and future directions, *Precision Radiation Oncology*, 6(2), 164.

Rajamanickam Baskar *et al.* (2014). Biological response of cancer cells to radiation treatment, *Front. Mol. Biosci.* , 1, 24.



Bilden från sid 8 i sin helhet.