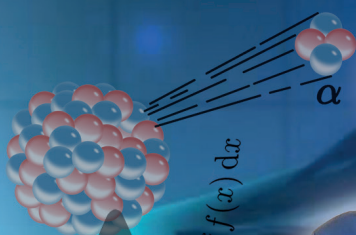


KOSMOS



$$\int_0^T e^{-2\pi i k x} f(x) dx$$

t

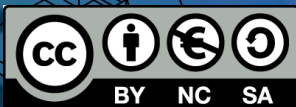
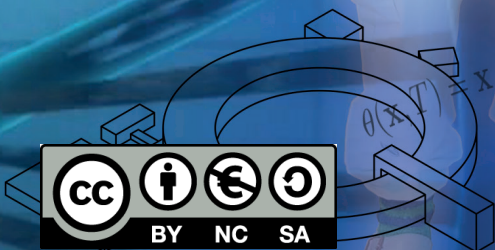
MEDICINSK FYSIK

SVENSKA FYSIKERSAMFUNDETS ÅRSBOK 2022

NUKLEARMEDICIN

© JOACHIM NILSSON OCH
OSCAR ARDENFORS

u
 d
 u
 p

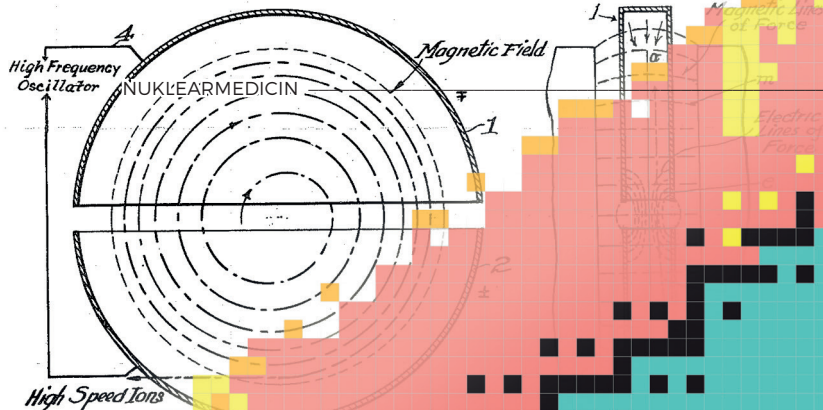


Artikeln publiceras under Creative Commons-lisensen CC BY-NC-SA 4.0
För bildmaterial med källhänvisning
gäller samma upphovsrättsliga
regler som för källan.

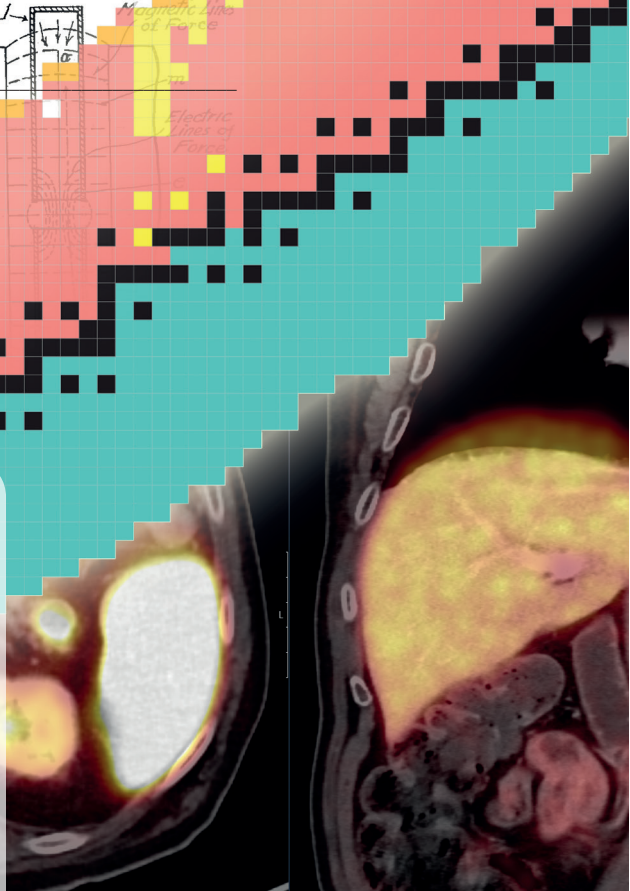
$$\int_0^T G(t) dt = 2\pi x \cdot k$$



SVENSKA
FYSIKER
SAMFUNDET



Förståelse om atomkärnan har kommit mänskligheten till godo genom en flora av medicinska tillämpningar. Joachim Nilsson och Oscar Ardenfors berättar om viktiga metoder för diagnostik och behandling av, till exempel, tumörer medelst olika radioaktiva isotoper.



Joachim Nilsson

är doktor i medicinsk vetenskap och sjukhusfysiker vid Karolinska Universitetssjukhuset i Solna och Karolinska Institutet. Han arbetar kliniskt och forskar i första hand på behandlingar med radioaktiva ämnen. Likt hur nuklearmedicin uppkom är ambitionen att forska i skärningspunkten mellan kärnfysik och medicin.



Oscar Ardenfors

disputerade inom medicinsk strålningsfysik vid Stockholms universitet 2018 och har sedan dess arbetat kliniskt och forskat vid Karolinska Universitetssjukhuset. Hans forskning har främst varit inriktad mot Monte Carlo simuleringar och dosimetri inom radionuklidterapi.

Från vänster: Lawrence patent på cyklotronen [wikimedia commons]. Karlsruhe Nuclide Chart [EPJ Nuclear Sci. Technol. 5, 6 (2019)]. Klinisk bild publicerad med tillstånd av Karolinska universitetssjukhuset. Se även sid 89.

Nuklearmedicin

Nuklearmedicinens bakgrund

Inom science-fiction förekommer ofta medicinska uppfinningar med vilka sjukdomar och skador kan botas med varierande finurlighet. Det kan handla om en cryokammare, i vilken kroppens nedbrytning avstannar, som kan användas för interplanetära resor, eller en healing-podd som kan utföra laserkirurgi eller bota svåra sjukdomar. Ett annat exempel på en utopisk behandlingsform är ett målsökande piller som kan bota olika svåra sjukdomar genom att antingen aktivera en specifik del av kroppens egna immunförsvar eller genom att självt attackera sjukdomen. I fiktionen resulterar denna typ av behandling ofta i friska patienter utan allvarliga bieffekter. I viss utsträckning finns redan dessa piller. En del av dem är radioaktiva.

Det finns många läkemedel som beskrivs som målsökande. Antibiotika och cytostatika (cellgifter) slår visserligen extra hårt mot de bakterier eller snabbt delande celler som de syftar att döda, men resten av kroppen påverkas också. Det beror på att målsökningen inte är fullständig och även goda bakterier och friska celler tar betydande skada av behandlingen. Moderna målsökande läkemedel mot cancer är ofta riktade mot specifika proteiner, som antingen är muterade varianter eller som finns i överflöd (överuttrycks) på grund av mutationer. Därigenom förbättras målsökningen, men biverkningar går i princip aldrig helt att undvika eftersom nästan inga proteiner är unika för endast cancer-celler. Detta gäller även för immunterapi som utvecklats under de senaste decennierna i syfte att aktivera immunförsvaret för att angripa endast cancerceller, och på så vis oskadliggöra cancern med precision.

Målsökande behandling med radioaktiva ämnen innebär att ett radioaktivt läkemedel används för att behandla olika sjukdomar, ofta cancer. Detta brukar kallas radionuklidterapi och är en del av den medicinska disciplinen nuklearmedicin, som även innefattar diagnostik med radioaktiva spårämnen. Principen bakom nuklearmedicin är att en radioaktiv nuklid fästs på en molekyl som genom olika fysiologiska mekanismer binder vid en specifik typ av celler. Molekyler som används inom nuklearmedicinen benämns därför ofta som målsökande.

Nuklearmedicinen växte fram tack vare två avgörande upptäckter. Den första ägde rum på 1910- och 1920-talen, då radiokemisten George de Hevesy lyckades märka olika ämnen med radioaktiva isotoper och på så vis kunde studera metabolismen i levande organismer. Den andra upptäckten kom i samband med de snabba framsteg som gjordes inom kärnfysik under 1930- och 1940-talen, när fysikern Ernest Lawrence konstruerade de första cyklotronerna. Det ledde till en expansion av antalet radioaktiva isotoper som kunde studeras och användas medicinskt. Framför allt kunde nu kortlivade protonrika isotoper som lämpade sig för användning i människor skapas, i stället för långlivade isotoper med ursprung vid jordens uppkomst. Detta ledde till att en mängd olika behandlingar och undersökningar utvecklades för en rad sjukdomar. Nuklearmedicinen växte sedan fram parallellt inom både strålbehandling och diagnostik under 1900-talet.

Man kan se det som att genombrottet blev än mer påtagligt i och med Manhattanprojektet, inom vilket flera kärnreaktorer färdigställdes och blev tillgängliga för att producera kortlivade neutronrika isotoper, som tidigare varit svårtillgängliga. De vanligaste och viktigaste isotoperna blev ^{131}I , som började användas för behandling och diagnostik av sköldkörteln redan under 1940-talet, samt $^{99\text{m}}\text{Tc}$ som använts för diagnostik av flera olika sjukdomar sedan 1960-talet.

Produktion av radioaktiva isotoper

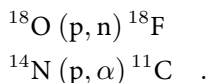
De diagnostiska isotoper som används idag är relativt kortlivade, med halveringstider i storleksordningen timmar. Eftersom man kan ge patienten det radioaktiva läkemedlet, avbilda fördelningen i kroppen och avsluta undersökningen på några timmar, finns det inte något syfte med att radioaktiviteten ska stanna kvar längre än så i patienten. Med tanke på att det radioaktiva läkemedlet också

innebär en stråldos till patienten är det viktigt att radioaktiviteten avtar så snart som möjligt efter att undersökningen avslutats.

Det radioaktiva sönderfallet är inte den enda process som pågår när radioaktiva läkemedel används i människor. De allra flesta läkemedel utsöndras även från tumörvävnad och kroppen i stort, vilket bidrar till minskning av radioaktivitet. För att beskriva detta talar man om ett läkemedels biologiska halveringstid. Det radioaktiva sönderfallet och den biologiska halveringstiden utgör tillsammans den effektiva halveringstiden som beskriver med vilken hastighet radioaktiviteten avtar i ett organ eller vävnad.

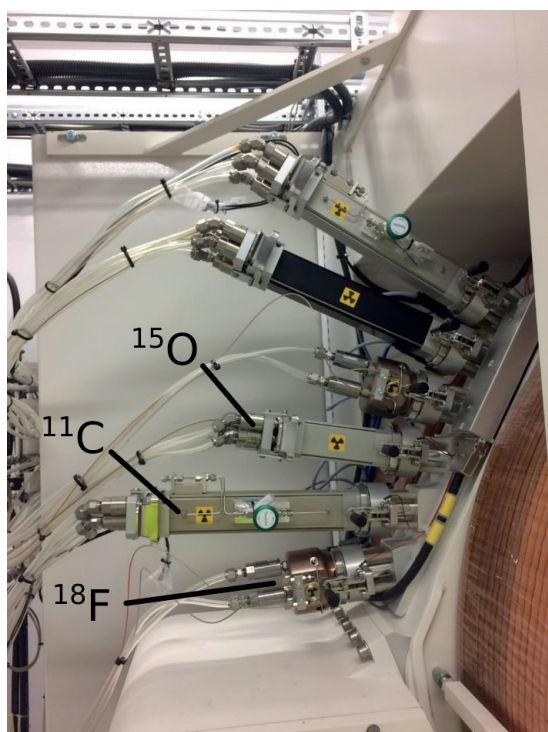
Korta fysikaliska halveringstider ställer krav på produktionen av radionuklider, då läkemedlen inte kan förvaras under långa perioder innan injektion. Det är alltså inte praktiskt att tillverka kortlivade isotoper centralt i en stor kärnreaktoranläggning och sedan transportera dessa till sjukhusen för användning. Istället används sönderfallskedjor för att tillverka vanliga diagnostiska isotoper såsom ^{99m}Tc och ^{68}Ga . En praktisk lösning som ofta används på nuklearmedicinska avdelningar är en radionuklidgenerator som består av en långlivad modernuklid som producerats vid en kärnreaktor eller stor cyklotron. Modernukliden sönderfaller i generatoren till den kortlivade diagnostiska dotternukliden som kan extraheras en eller flera gånger per dag.

Idag har de flesta svenska universitetssjukhusen även möjlighet att producera isotoper med en lokalt installerad cyklotron, se Figur 1. Cyklotronerna används för att bombardera ett target med protoner eller deuteroner i syfte att utvinna kortlivade diagnostiska isotoper. Exempelvis kan ^{18}O och ^{14}N bestrålas med protoner för att producera ^{18}F respektive ^{11}C genom kärnreaktionerna:



Protonbestrålning ger generellt protonrika isotoper som sedan sönderfaller genom positronemission eller elektroninfångning. Dessa isotoper utgör grunden för den moderna nuklearmedicins snabbast växande teknik, positronemissionstomografi (PET). Behovet av kortlivade isotoper gör nuklearmedicin till en mer krävande typ av bildgivande diagnostik jämfört med röntgen och magnetkamerateknik.

Radioaktiva isotoper som används för radionuklidterapi har generellt längre halveringstider — i storleksordningen dagar. Efter-



Figur 1: Targets i en kommersiell cyklotron (GE PETtrace 800) för produktion av ^{18}F , ^{11}C och ^{15}O . Genom bestrålning med protoner eller deuteroner skapas fluorisotopen i vätsketarget medan syre- och kolisotoperna skapas i gasform (foto: Jonathan Siikanen).

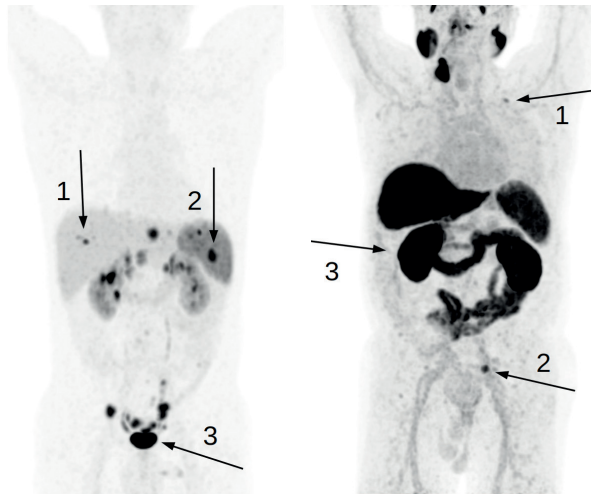
som upptaget av det radioaktiva läkemedlet kan pågå under många timmar efter administrering behöver isotopen ha en livstid som gör att huvuddelen av sönderfallen kan ske när upptagsfasen är avklarad. Likt modern nukliderna i generatorerna kan dessa isotoper produceras i en kärnreaktor, sedan fraktas till sjukhuset och administreras till patienten efter ett par dagar.

Målsökande diagnostik

Det radioaktiva läkemedlet injiceras ofta direkt in i blodet, eller ges som tablett eller lösning i munnen, för att sedan tas upp i blodet via mag-tarmkanalen och fördelas i kroppen. Fördelningen beror på molekylens egenskaper, vilka är utformade för att nå målvävnaden på bästa sätt. Det sker ofta genom att molekylén binder till en receptor eller tas upp genom en biokemisk pump på cellmem-

branet hos målvävnaden. Eftersom en del tumörceller har kraftigt förändrad biokemi finns för vissa cancersjukdomar mycket specifika upptagsmekanismer som kan utnyttjas, se Figur 2. Genom att välja en lämplig isotop kan man då möjliggöra en selektiv signal från målvävnaden som kan avbildas för diagnostik.

Mängden radioaktivitet och specifik molekyl som behövs för en acceptabel undersökning är mycket liten. Det tillåter att man kan undersöka eller behandla patienter med ämnen som i högre doser är giftiga, exempelvis radioaktiv arsenik (^{74}As för PET), eller alfastrålare som sönderfaller till stabilt bly, utan att patienten tar skada.

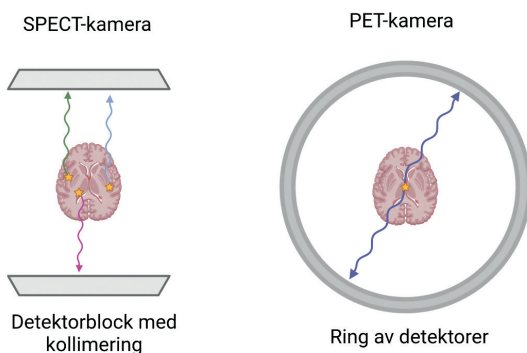


Figur 2: PET-bilder av isotopen ^{68}Ga som kopplats samman med spår-molekylen DOTATOC, vilken är målsökande mot neuroendokrina tumörceller (vänster), och ^{18}F som fästs vid PSMA och är målsökande mot prostatacancerceller (höger). På DOTATOC-bilden (vänster) syns metastaser i levern (1) och mjälten (2), men även normal ansamling av radioaktivitet i urinblåsan (3). Molekylen PSMA (höger) fördelar sig annorlunda i normal vävnad, men misstänkta metastaser syns i ett revben (1) och en lymfkörtel (2). Dock som väntat ses även kraftiga upptag i njurarna (3), levern, mjälten och tarm och bilderna ger ingen misstanke om metastaser i dessa organ (publicering godkänd av Karolinska universitetssjukhuset).

Beroende på vilken typ av sönderfall den radioaktiva isotopen genomgår lämpas den till olika syften. För diagnostik vill man att fotoner ska nå ut från patienten för att lätt kunna avbilda radioaktivitetsfördelningen i kroppen. Den vanligaste isotopen in-

om nuklearmedicin är ^{99m}Tc som avger gammastrålning genom kärnisomerisk övergång från sitt metastabila tillstånd till grundtillståndet. ^{99m}Tc är av flera skäl en optimal isotop för avbildning. Den emitterar endast en gammalinje på 140 keV, som är lätt att detektera med en scintillationsdetektor. Utan betaemissioner blir stråldosen till patienten liten. Slutligen passar halveringstiden på sex timmar bra för att hinna undersöka till exempel upptag i skelettmetastaser eller i hjärtmuskulaturen, vilket kräver ett par timmar. Inom nuklearmedicin är nu tredimensionella bilder med gammakameratekniken *single-photon emission computed tomography* (SPECT) standard.

En annan vanlig isotop inom nuklearmedicin är ^{18}F , som tillsammans med spårämnet flouro-deoxyglukos används för att avbilda många olika sorters cancer med PET, se Figur 3. Då ^{18}F ge-

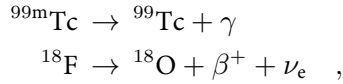


Figur 3: Skiss över detektorer för *single-photon emission computed tomography* (SPECT) och *positronemissionstomografi* (PET). Strålningen som samlas in i en SPECT-detektor kollimeras för att endast tillåta vinkelrätt infallande fotoner — en nödvändighet för att avbilda med spatial upplösning. I PET-detektorn kan två simultana annihilationsfotoner från samma sönderfall detekteras, vilket gör att ingen kollimering behövs. Därför får PET-kameran både högre känslighet och högre spatial upplösning.

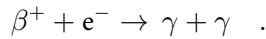
nomgår β^+ -sönderfall emitteras en positron med en räckvidd på någon millimeter, varpå den annihileras med en elektron, och två annihilationsfotoner emitteras i diametralt motsatta riktningar med energier på 511 keV vardera. Detta motsvarar viloeenergin hos en β -partikel. Med PET kan alltså två fotoner från samma sönderfall detekteras och relateras till varandra, vilket innebär att upptaget i kroppen bättre kan lokaliseras med en högre spatial upplösning.

ning jämfört med SPECT-avbildning av ^{99m}Tc med gammakamera. Detta tillsammans med den breda användningen av ^{18}F -flourodeoxyglukos (^{18}F -FDG) har på två decennier gjort PET centralt i modern cancervård.

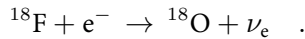
De två vanliga isotoperna ^{99m}Tc och ^{18}F sönderfaller enligt:



med annihilation genom



Sönderfallet av ^{18}F via positronemission sker i 97% av fallen. De övriga 3% av sönderfallen sker via elektroninfångning av en valenselektron:



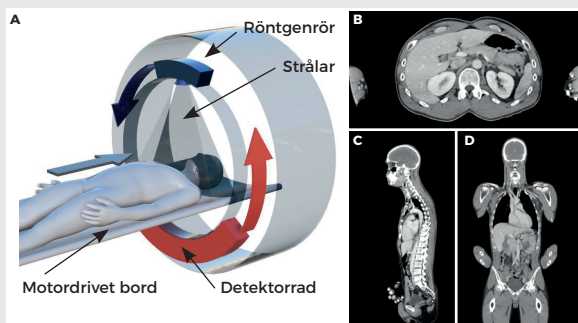
ν_e representerar en neutrino, e^- en elektron och β^+ elektronens antipartikel positronen.

Vid elektroninfångning överförs sönderfallsenergin till neutronen som vi saknar möjlighet att avbilda. Därför består signalen i PET-kameran endast av annihilationsfotoner från emitterade positroner. I modern nuklearmedicin kombineras avbildning av radioaktiva ämnen med tredimensionella röntgenbilder (CT - *computed tomography* — se faktaruta). Nuklearmedicinska bilder har lägre spatial upplösning än CT, men mycket hög känslighet, vilket gör att också små upptag kan ge tydlig signal i bilderna, även om det kan vara svårt att urskilja objektets storlek och avgränsning. Kombinationen av PET och CT ger därför mycket värdefull information, då CT kan ge den anatomiska informationen.

CT-bilder visar elektrondensiteten i vävnaden, vilket ger möjlighet att korrigera bilderna för strålningens spridning och attenuering inuti kroppen — som är starkt beroende av elektrondensiteten — vilket avsevärt förbättrar bildkvaliteten. Utöver korrekationer kan man också enklare lokalisera suspekta upptag anatomiskt. Detta kan vara helt avgörande för att kunna utesluta om en ansamling av radioaktivitet exempelvis beror på cancersjukdom, en läkande infektion eller en fraktur. Bilderna kan överlagras vilket förenklar granskningen av bilderna, se Figur 4.

Datortomografi/Computed tomography

Nobelpriset i fysiologi eller medicin gick 1979 till Cormack och Hounsfield för utvecklandet av datortomografin. Datortomografen (eng. *computed tomography*, CT) är en röntgenmaskin som avbildar kroppens insida i tre dimensioner. I tomografen finns ett röntgenrör och en detektorrad monterade kring en ring (gantry). I gantryt roterar röntgenröret och detektorraden snabbt och på så sätt mäts transmissionen genom ett objekt i ringen från alla vinklar (Figur A). Projektionerna bearbetas av en dator för att genom tomografiska rekonstruktionsalgoritmer generera en virtuell "skiva" av objektet som visar dess inre (Figur B). Genom att låta objektet röra sig genom ringen kan det istället avbildas i tre dimensioner genom att flera, på varandra följande virtuella skivor skapas. Tillsammans utgör dessa en tredimensionell volym som även kan åskådliggöras från de två andra riktningarna (Figurerna C och D).



Schematisk illustration av datortomografi. B-D. Exempel på CT-bilder i tre dimensioner (A: grafik Göran Durgé).

Beroende på hur väl olika vävnader absorberar röntgenstrålningen erhålls varierande kontrast. Vävnad med hög densitet, som absorberar mycket strålning blir vita (exempelvis skelettet), medan de med låg densitet blir svarta (exempelvis lungor). De tredimensionella, digitala bilderna är uppbyggda av voxlar, dvs. pixlar i tre dimensioner. Upplösningen hos en CT-bild är ca. 0,5 mm i x - och y -riktningar, och 0,5–0,6 mm i z -led (dvs. patientens längdriktning). Varje voxel har ett s.k. Hounsfieldvärde, som indikerar förmågan att bromsa strålningen, vilket i sin tur beror av elektrontäthet. Det innebär att bilderna inte bara har diagnostiskt syfte, utan också kan användas för att utforma strålbehandlingsplaner. Det möjliggör en avsevärd förbättring av kvaliteten hos nuklearmedicinska bilder, då signalen från detekterad strålning kan korrigeras för hur mycket och vilken typ av vävnad den passerat.

Nuklearmedicin möjliggör avbildning av specifika molekyler som i högre dosering kan användas som läkemedel. Det gör att metoderna har en unik roll i att välja ut patienter som kandidater för olika behandlingar. Detta gäller även forskning på nya läkemedel, där man relativt tidigt i utvecklingen kan testa molekyler för att se hur de fördelas och ansamlas i kroppen.

Vanliga sönderfall och emissioner

Alfa: ${}^4\text{He}$ -kärna som i första hand emitteras från tyngre nuklider. Den har oftast mycket kort räckvidd i vävnad — ca. 1–10 μm — vilket gör att i princip enstaka celler bestrålas vid varje emission. Den orsakar omfattande skada på den cell som träffas.

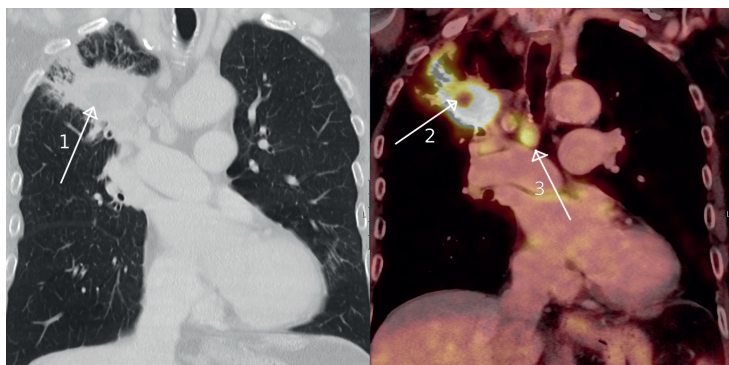
Beta: Elektron eller positron som emitteras från neutron- respektive protonrika radionuklider. Räckvidd är ofta runt 1 mm, vilket motsvarar att ett dussintal celler bestrålas när partikeln bromsas in. Därför är detta en lämplig emission för behandling. Om positronens räckvidd är lång orsakar detta något lägre spatial upplösning i PET-bilder, då positronen färdas från dess ursprung till punkten varvid den annihileras.

Gamma: Foton som sänds ut i samband med isomeriska övergångar i kärnan. Används för avbildning då penetrationsförmågan i kroppen är god, ofta cm eller flera dm. Ger ingen koncentrerad lokal bestrålning utan orsakar lågintensiv strålodos till kroppen i stort.

Cancerbehandlingar med radionuklidterapi

Om en cancer diagnostiseras tidigt i sjukdomsförloppet finns numera goda möjligheter att bota patienten. Om cancer ej spridits kan kirurgi och extern strålterapi tillsammans med cytostatika ofta avlägsna eller döda tumören, eller åtminstone hålla den i schack så patienten kan leva ett långt liv trots sjukdomen. Om cancer har metastaserat och spridit sig i kroppen ser prognosen ofta dystrare ut, eftersom lokal behandling av den primära tumören då är otillräcklig för att bota patienten.

Kirurgi eller extern strålbehandling av flera små tumörer är sällan framgångsrikt utan istället krävs en systemisk behandling som inte är begränsad till en viss del av kroppen och därför kan angripa cancer som metastaserat. Cytostatika är en systemisk behandling där principen går ut på att kroppens alla celler angrips i samband med celldelning (mitos) och eftersom tumörceller generellt genomgår celldelning oftare (högre proliferationsgrad) så an-



Figur 4: Bilden visar en CT-bild (vänster) och en PET/CT-bild (höger) av thorax där en lungcancer syns i höger ovanlob (1). Att bedöma tumörens utbredning är enkelt på CT-bilderna. Den radioaktiva glukosanalogen ^{18}F -FDG (gul-rött) som avbildas på den fusionerade PET/CT-bilden ger bland annat information om att det finns ett förmodat nekrotiskt område mitt i tumören (2), vars glukosmetabolism är utsläckt. Lymfkörtlar i närheten kan misstänkas innehålla metastaser från lungcancer (3). Detta kan vara avgörande för hur exempelvis patientens strålbehandling utformas framöver (publicering godkänd av Karolinska universitetssjukhuset).

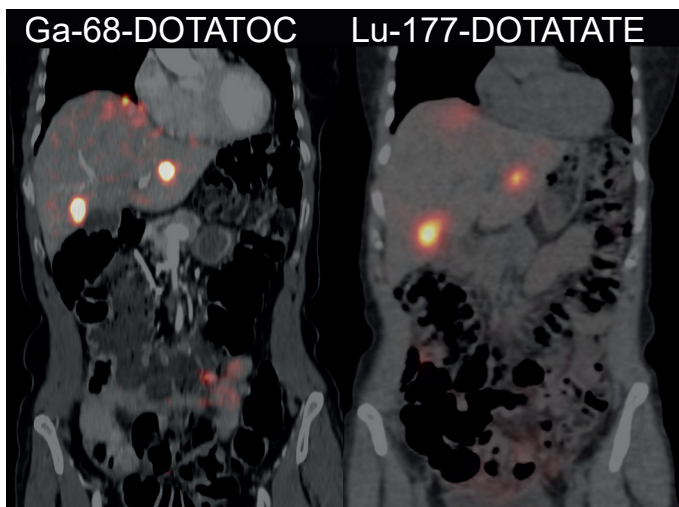
grips de i större utsträckning än friska celler. Cytostatika fyller en stor och viktig roll inom modern cancervård men den begränsade precisionen är långt ifrån den utopiska bilden av en målsökande medicin som skonar frisk vävnad.

Om en cancertyp uttrycker en viss biologisk markör som kan målsökas med en radioaktiv molekyl så kan radionuklidterapi vara ett lämpligt behandlingsalternativ. Ett exempel är neuroendokrina tumörer (NET), vilka uppstår ur neuroendokrina celler och ofta sprider sig i buken. På ytan till dessa tumörceller finns receptorer för hormonet somatostatin. Den idag vanligaste isotopen för radionuklidterapi av metastaserade neuroendokrina tumörer är ^{177}Lu som kopplas samman med en peptid som binder till receptorer på tumörcellernas yta (DOTATATE). Efter injektion binder ^{177}Lu -DOTATATE till tumören, som därmed bestrålas inifrån med de β^- -partiklar som emitteras från isotopen.

Den fysikaliska halveringstiden för ^{177}Lu är knappt sju dagar, men den faktiska tid med vilken ^{177}Lu -DOTATATE halveras i tumören p.g.a. biologisk utsöndring (effektiv halveringstid) är kring fyra dagar. Det innebär att tumören kan bestrålas inifrån under

många dagar efter att behandling ges. Eftersom ^{177}Lu även emitterar gammastrålning när det sönderfaller är det möjligt att avbilda hur isotopen fördelats i kroppen med hjälp av en gammakamera. Dessa bilder kan sedan användas för att visualisera behandlingen och beräkna stråldoser till tumörvävnad och friska organ.

Molekylen DOTATOC har liknande egenskaper som DOTATATE och går att fästa vid den kortlivade isotopen ^{68}Ga (fysikalisk halveringstid 68 minuter) som genomgår β^+ -sönderfall, och därmed kan avbildas i en PET-kamera med bättre spatial upplösning än vad som är möjligt med en gammakamera. Om en patient avbildas med ^{68}Ga -DOTATOC och PET-bilderna visar ett tydligt upptag i tumörvävnad kan patienten vara aktuell för radionuklidbehandling med ^{177}Lu -DOTATATE. Ungefär 80% av de behandlade patienterna svarar på behandlingen och kan leva i princip symptomfritt många år efteråt. För dessa patienter existerar alltså en behandling som påminner om idén med det utopiska målsökande pillret.



Figur 5: Patient med spridd neuroendokrin tumörsjukdom. Ett fåtal metastaser visar upptag av ^{68}Ga -DOTATOC i levern vid diagnostisk bildtagning med PET/CT (vänster). Bilden t.h. visar motsvarande upptag av ^{177}Lu -DOTATATE efter radionuklidbehandling vid bildtagning med gammakamera (SPECT/CT). Notera sämre upplösning av radioaktiviteten på SPECT-bilden med ^{177}Lu (höger) (publicering godkänd av Karolinska universitetssjukhuset).

Vanliga terapier

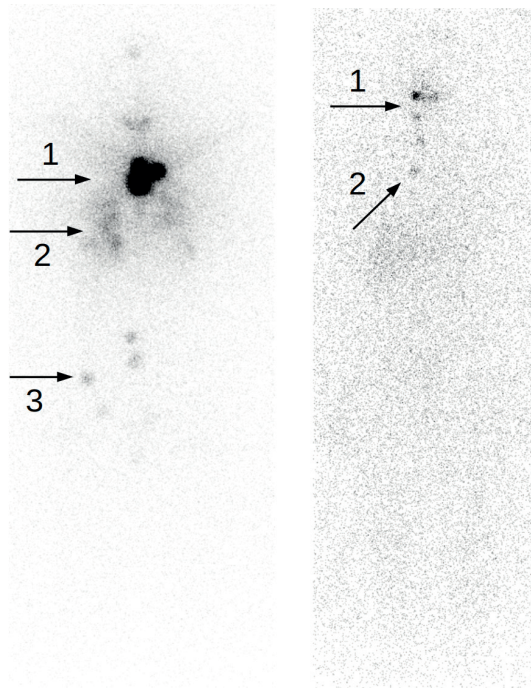
De vanligaste behandlingarna som idag används rör sjukdomar i endokrina (hormonproducerande) organ eller tumörer. Överfunktion i sköldkörteln (hypertyreos) och sköldkörtelcancer behandlades tidigt med radioaktiva isotoper av jod. Detta delvis eftersom jod kunde framställas i den form (jodid) som sköldkörteln ackumulerar bäst, men också eftersom det finns en specifik mekanism för att koncentrera jod i sköldkörteln. Mekanismen består i att sköldkörtelceller har en jodidpump som kan transportera in jod i sköldkörteln med en faktor 50–100 gånger högre koncentration än i blodet. Utanför sköldkörteln ackumuleras mycket lite jod i kroppen, vilket möjliggör intensiv bestrålning av sjukdomen utan allvarliga biverkningar. Få molekyler har upptäckts med lika fördelaktig fördelning. Idag används radiojodbehandling med ^{131}I som standardbehandling vid sköldkörtelcancer och som alternativ till kirurgi vid hypertyreos, se Figur 6.

En behandling som etablerats de senaste decennierna är tidigare nämnda ^{177}Lu -DOTATATE som används för att behandla neuroendokrina tumörer. Behandlingen ges i en handfull omgångar med två månaders mellanrum, vilket ger upprepade bestrålningar av tumörvävnaden, men tillåter patientens benmärg att återhämta sig mellan behandlingarna.

^{177}Lu har även använts för behandling av metastaserad prostatacancer genom att fästa isotopen vid den prostataspecifika antigenen PSMA. Det pågår omfattande kliniska prövningar med läkemedlet för att klarlägga överlevnadsvinsten med behandlingen, men den har redan godkänts av amerikanska *Food and Drug Administration* för vissa patientgrupper. Liknande godkännanden förväntas inom kort i Europa. Mycket tyder på att man kan förlänga livet för en del patienter utan avkall på livskvalitet, då behandlingarna inte medför några kraftiga biverkningar.

Hur bestrålas och skadas vävnaden?

För att en biologiskt inducerad effekt, såsom tumördöd, ska uppstå måste energin hos strålningen vara tillräckligt hög för att kunna jonisera atomerna i cellerna hos den bestrålade vävnaden. Den inkommande strålningen måste alltså ha en energi som är högre än bindningsenergin hos den lättast bundna elektronen hos en atom i det aktuella mediet. Mekanismen i vilken strålningsinducerad celledöd uppstår innebär ofta att den inkommande strålningen



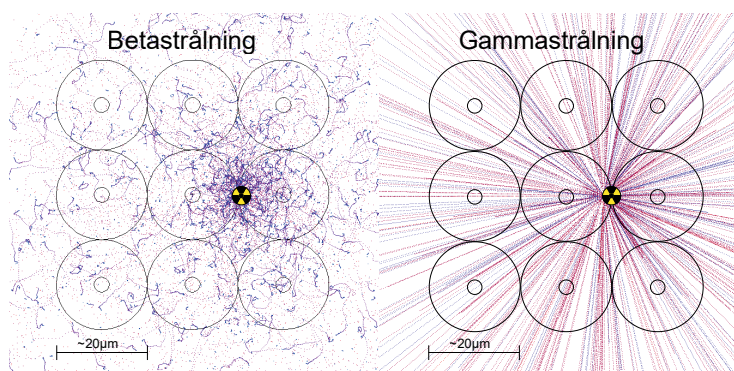
Figur 6: Fördelning av ^{131}I i två patienter med sköldkörtelcancer. Eftersom mycket lite av isotopen hamnar i friska organ kan bilderna vara brusiga och kroppskonturen syns knappt. Hos en patient (vänster) med tumörvävnad på halsen (1), i lungorna (2) och i bäckenet (3) kan behandling med ^{131}I döda tumörceller på samtliga ställen — något som vore svårt med extern strålbehandling. Hos en annan patient (höger) med huvudsakligen normala upptag från svalget och spottkörtlar (1) kan en lymfkörtelmetastas bakom bröstbenet (2) lokaliseras och behandlas (publicering godkänd av Karolinska universitetssjukhuset).

joniserar atomerna i DNA-molekylen i en cellkärna som leder till att cellen inte kan reparera sig själv och därmed inte kan självreplikeras i samband med nästa mitos.

När en radioaktiv isotop sönderfaller frigörs energi i form av joniserande strålning. De isotoper som används för radionuklidterapi sönderfaller ofta genom β^- -sönderfall där elektroner emitteras följt av gammastrålning. De vanligaste isotopernas betapartiklar har energier mellan 100 keV och 2 MeV, vilket motsvarar en räckvidd mellan tiotalet μm till flera mm i mänsklig vävnad. Detta gör att betapartiklarna kan växelverka med angränsande celler och

i vissa fall påverka annan närliggande frisk vävnad. Energideponeringen från elektronerna sker dock i huvudsak i den tumörcell på vilken isotopen och den målsökande molekylen har bundit, samt i de direkt närliggande cellerna. På cellnivå innebär denna energideponering att atomer i cellernas DNA-molekyler joniseras, vilket leder till celldöd genom cellernas egna process för programmerad självdöd (apoptos).

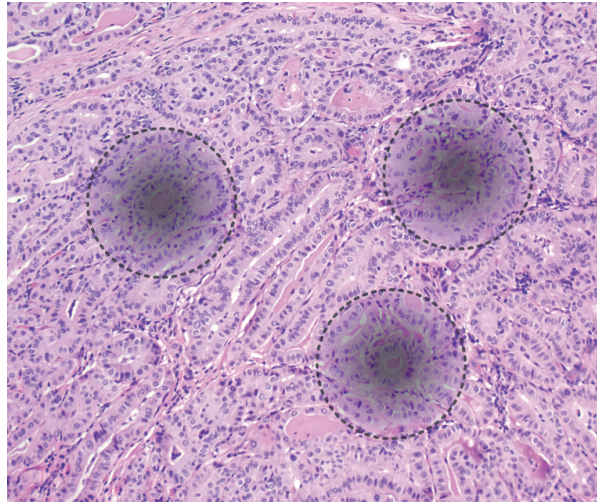
Gammaintensiteten från det radioaktiva läkemedlet avtar med avståndet i enlighet med inversa kvadratlagen, då strålningen emitteras isotropiskt. Gammastrålningen som emitteras växelverkar med vävnad, och attenueras därmed delvis. Dock är penetrationsförmågan tillräcklig för att en stor andel av gammastrålningen ska passera ut från patienten, vilket gör att både ^{131}I och ^{177}Lu kan avbildas med gammakameror, se Figurerna 7 och 8.



Figur 7: Monte Carlo-simulering av energideponering från betastrålning (vänster) och gammaflöde (höger) från ^{177}Lu . Cirklarna motsvarar celler, med cellkärnor centralt placerade. Radioaktivitetssymbolen visar strålkällan i form av radioaktivt läkemedel som sitter på cellmembranet. Från denna punkt visas energideponeringen från alla emissioner. Uptag i en cell kan alltså bestråla andra närliggande celler. Detta kan vara av stor vikt då blodförsörjningen i en tumör kan skilja sig mycket, och alla celler då inte nås av läkemedlet.

Långsam bestrålning

Vid extern strålbehandling levereras stråldosen oftast utspridd på dagliga behandlingsfraktioner som pågår under flera veckor. Det främsta syftet med fraktionerad strålterapi är att skona kringliggande frisk vävnad, som då får en chans att återhämta sig mellan fraktionerna. Fraktionerad behandling är vanligt även inom radio-



Figur 8: Schematisk skiss över betapartiklar från ^{131}I i sköldkörtelcancervävnad. Cirkklarna visar ungefärlig räckvidd för elektronerna som avger energi i vävnaden. Skissen visar bara tre emissioner, men i samband med behandling kan mellan $10^{11} - 10^{14}$ sönderfall ske i en tumör med diameter på 1 cm, vilket ger en kompakt dosäckning av vävnaden. Vävnadssnittet är preparerat med standardfärgningen hematoxylin/eosin, där cellkärnor blir blå/mörklila och cytoplasman rosa.

nuklidterapi, men ofta med längre intervall på veckor eller månader. Likt extern strålterapi är det främsta syftet med att fraktionera radionuklidterapi att kroppen ska klara fler behandlingstillfällen, t.ex. genom att säkerställa att benmärgens funktion ej drastiskt försämrats efter föregående behandlingsfraktion. För vissa behandlingar finns även risk för mättnad, dvs. att samtliga receptorer eller motsvarande cellulär upptagsmekanism tagit upp det radioaktiva läkemedlet. Att då öka doseringen leder endast till oönskad stråldos till friska celler, eftersom spärmolekylen ej kommer fastna på tumörcellerna.

Till skillnad från extern strålbehandling, där strålningen slås på under ett par minuter och sedan stängs av, pågår bestrålningen under dagar och veckor vid ett behandlingstillfälle med radionuklidterapi. När det radioaktiva läkemedlet fästs vid en tumörcell utsondras det långsamt, ofta med en effektiv halveringstid på flera dagar. Till exempel innebär en effektiv halveringstid på fyra dagar

att strålningsintensiteten efter åtta dagar fortfarande motsvarar en fjärdedel av den maximala intensiteten. Efter att isotopen ansamlats på tumörcellerna minskar dosraten exponentiellt vilket innebär att cellernas förmåga att reparera under bestrålningen ökar med tiden. Detta innebär att en stråldos som levereras under ett dygn troligtvis ger en lägre biologisk effekt jämfört med om samma stråldos levereras under ett par timmar. Exakt hur detta påverkar resultatet av en radionuklidbehandling är relativt okänt, men mycket tyder på att det finns utrymme för att behandla patienter med större mängd radioaktivitet för att öka den initiala dosraten och därmed få större effekt på tumörcellerna.

Bortsett från behandlingar av sköldkörteln med ^{131}I är radionuklidterapi fortfarande en relativt ovanlig typ av behandling. Dock har flera behandlingstyper utvecklats och etablerats kliniskt under det senaste årtiondet. Mängden tillgänglig data är således begränsad och för vissa behandlingar är förhållandet mellan stråldos och biologisk effekt, s.k. "dos-respons-samband" relativt okänt. Kunskapen kring detta ökar dock kontinuerligt i takt med att flera typer av radionuklidbehandlingar utvecklas, stråldoser till organ och tumörer kartläggs och utfallet av behandlingen följs upp i moderna forskningsstudier. Detta kommer troligtvis leda till att balansen mellan att döda tumörer och skona frisk vävnad blir bättre, och behandlingen kan optimeras.

Framtiden

Sjukvården går allt mer mot att anpassa behandlingar efter den enskilda patienten. Nuklearmedicins roll i detta förväntas att öka, eftersom varje patient och varje tumör kan karaktäriseras utifrån hur de beter sig biologiskt. Detta underlättar vid val av behandling tidigt i sjukdomsförloppet samt vid utvärdering av behandlingen. Mycket tyder på att detta är vägen framåt i syfte att förbättra behandlingsutfallet och minska biverkningar samt undvika onödiga behandlingar.

Snart hundra år efter att mänskligheten lärde sig att producera radioaktiva ämnen kan varje stort sjukhus i världen producera och använda dessa målsökande och strålande läkemedel som tidigare endast tillhörde fantasin.

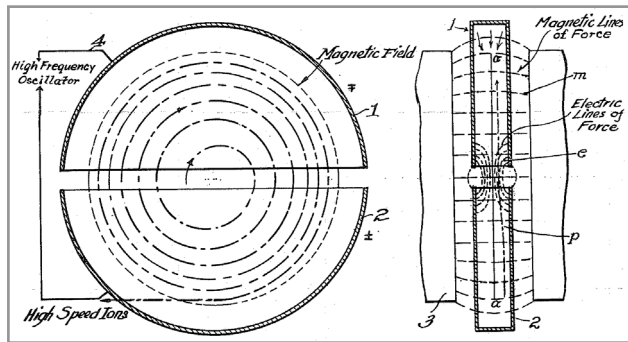


Vidare läsning

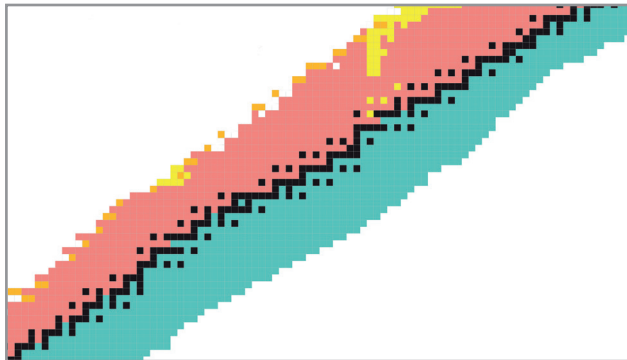
Mayers, C. (2020). A Forgotten Legacy: How Nuclear Reactors Built for War Transformed Peacetime Science, *Inside Science*, 15 July.

Perfetto, I. (2022). Radiopharmaceuticals and the rarest drug on earth, *Cosmos*, 15 January.

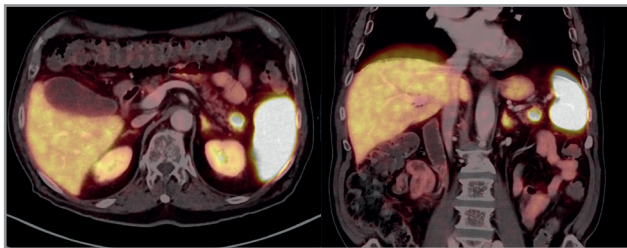
Bilder från sid 72:



Lawrence patent på cyklotronen [wikimedia commons].



Karlsruhe Nuclide Chart [EPJ Nuclear Sci. Technol. 5, 6 (2019)].



Klinisk bild publicerad med tillstånd av Karolinska institutet.