

Radiobiologi: Stråleterapiens alfabeta

Af Eva Samsøe og Eva Ekas Wilken, Onkologisk afdeling, Herlev hospital

Strålingsbiologi, eller radiobiologi, er læren om ioniserende strålings vekselvirkning med levende celler eller væv. Faget omfatter såvel sygdomme og forøget sygdomsrisiko forårsaget af stråling, som de fysiske, kemiske og biologiske tilstande der opstår når ioniserende stråling tilfører energi til levende væv. Der er således tale om et vidtspændende område, der forener mange grene af natur- og lægevidenskaben. I denne artikel vil vi koncentrere os om den ioniserende elektromagnetiske stråling, vi anvender til behandling af kræftpatienter.

Historie

Den mystiske stråling, der var i stand til at sværte fotografiske plader på lang afstand og endda i fravær af synligt lys, blev opdaget af den tyske ingeniør og fysiker Wilhelm Röntgen i 1895. Röntgen udsatte, mere eller mindre tilsigtet, sine egne fingre for strålingen og de første akutte skadevirkninger blev observeret (se figur 1). I starten tvivlede han på, at det var strålernes skyld, men mente, at den forbrændte hud primært stammede fra ozon, en fri radikal produceret i luften omkring røntgenstrålerne.



Figur 1. Opdagelsen af røntgenstrålingen i 1895, her illustreret af Alejandro Martinez de Andrés (CSIC 2014).

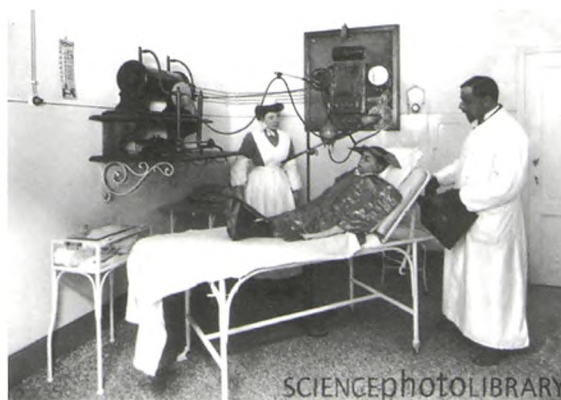
Der gik ikke længe, før østrigeren Leopold Freund i 1896 tog de første spadestik til grundlæggelsen af en ny videnskabelig disciplin, radiobiologien. Han bestrålede frøer og insekter – ja, selv en lille behåret muldvarp fik 'behandling' med de ny-opdagede elektromagnetiske stråler. Udviklingen gik hurtigt og senere på året behandlede Leopold Freund sin første patient: En femårig pige, der led af store områder med behårede skønhedspletter (*naevus pigmentosus*), modtog 12 behandlinger. En akut reaktion viste sig i form af hårtab og rødt, kløende hududslæt og i årene efter behandlingen fik pigens flere sår i det bestrålede område. Disse blev yderligere strålebehandlet med god effekt. Overordnet set havde behandlingen været en succes, og pigens læge publicerede da også det fine resultat. Selv 70 år efter endt behandling var der stadig interesse for den nu raske 75-årige, idet de to læger Fuchs og Hofbauer beskrev de sene bivirkninger af behandlingen [1].

Cirka samtidig med behandlingen af den lille pige opdagede Pierre og Marie Curie de radioaktive stoffer polonium og radium. De konstaterede, at disse stoffer på nogle områder havde samme effekt som røntgenstrålingen. Begge stoffer blev senere anvendt til behandling af kræft. Der var gang i en rivende udvikling og alle

ville være med. Kun fantasien satte grænser for hvad man kunne behandle. Således blev alt fra syfilis over reumatisme til tuberkulose bestrålet. Mange kvaksalvere spandt guld på strålerne. Hvem kunne ikke få behov for et radium-lavement? Eller lidt polonium-creme mod tør hud?



Figur 2. Amerikansk reklame for det nye vidundermiddel radium fra omkring 1920.



Figur 3. Behandling med røntgenstråler omkring 1900. (Photo researchers/science photo library).

Grundstenen til terapeutisk anvendelse af strålerne var lagt, og der findes utallige eksempler på behandlinger: I 1898 blev 16 patienter med kronisk autoimmun sygdom (*lupus erythematosus*) behandlet. I 1899 begyndte to svenske læger i Stockholm at behandle kræftpatienter, se figur 3. Tor Stenbeck kurerede således en patient med hudkræft (*basalcellekarinom*) med hele 99 strålebehandlinger over flere måneder. Tage Sjögren behandlede et lignende tilfælde og erklærede sin patient

rask, bortset fra lidt i kanten, allerede efter 50 behandlinger. Han supplerede restsygdommen med yderligere behandling, hvilket dog resulterede i meget voldsomme hudreaktioner.

Fraktionering

Som en af de første udførte den franske biolog og læge Regaud i 1923 et forsøg med en kontrolgruppe [2]. Han ønskede at udnytte strålernes skadevirkning til at sterilisere væddere og bestrålede testiklerne hos to ens grupper. Den ene gruppe blev bestrålet over 42 timer med en enkelt stor dosis, mens den anden gruppe modtog mindre daglige doser over 28 dage. Resultatet viste at den gruppe, der havde modtaget daglige doser, var blevet helt sterile med acceptable hudgener mens de væddere, der havde fået en enkelt dosis over kortere tid ikke opnåede fuld sterilitet, på trods af alvorlige forbrændinger [3]. Effekten af at fraktionere, dvs. at fordele den totale dosis over flere dage, var tydelig. Senere blev de genetiske påvirkninger af strålingen, herunder virkningerne på kræftisiko, belyst. Hermann Joseph Muller offentliggjorde i 1927 sin forskning angående disse påvirkninger, men der skulle gå yderligere næsten tyve år før hans store arbejde blev anerkendt med en Nobelpris. Siden er denne gren af radiobiologien blevet mere formaliseret, og vi har nu matematiske værktøjer til brug i det daglige kliniske arbejde.

Enheder

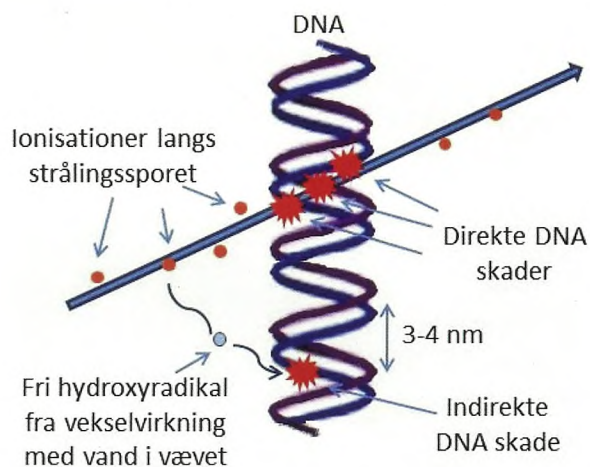
I takt med at man fik mere viden inden for området, voksede behovet for en klar definition af enheder for stråledosis. Mange lande brugte egne enheder og udviklede egne standarder for nomenklatur. Således blev *International Commission on Radiation Units and Measurement* (ICRU) dannet i 1925. ICRU besluttede på deres første møde, at enheden for røntgenstråling skulle defineres som den mængde stråling, der producerer 1 ecu (ækvivalent-ladnings-enhed) i en kubikcentimeter tør luft ved 0 °C og standardtryk. Enheden fik navnet *Röntgen* (R) efter Wilhelm Röntgen, der døde fem år tidligere. Den dag i dag udgiver ICRU fortsat retningslinjer og anbefalinger til brug inden for stråleterapi og strålehygiejne.

I 1937 blev enheden *Röntgen* udvidet til også at omfatte gammastråling, men det var et problem, at enheden hverken var et direkte mål for intensitet eller et mål for den absorption, der finder sted i det bestrålede væv. Nærmere på nutidens dosisenhed kom man, da Louis Harald Gray m.fl. i 1940 foreslog enheden *gram-röntgen*, der delvis tog hensyn til absorptionen. Men vi skal helt frem til 1953 før ICRU anbefalede enheden rad, der også tog massen af det bestrålede væv i betragtning. Rad blev redefineret i 1962 og i 1975 blev enheden *Gray* (Gy) introduceret som SI-enheden for absorberet dosis. En Gray er den mængde energi, der absorberes pr. kg væv, dvs. $[Gy] = [J/kg]$, og denne enhed er helt uafhængig af strålingskilde.

Ioniserende strålings vekselvirkning med levende væv

Når ioniserende stråling vekselvirker med levende væv, kan det lede til skader på cellernes DNA. Afhængig af

cellens evne til at reparere skaderne, kan der opstå en forbigående eller en varig stråleskade. Der skal ganske høje stråledoser til at forårsage varig skade. Således reparerer cellerne selv de småskader, der måtte opstå ved en røntgenundersøgelse eller pga. den kosmiske baggrundsstrålings øgede intensitet under en flyvetur over Atlanten. Ved meget store stråledoser derimod, kan cellernes DNA tage permanent skade og cellen kan enten reparere skaden delvist eller dø spontant. Hvis cellen lever videre i muteret form, dvs. med en DNA-skade, og når at dele sig igen, bliver skaden overført til efterfølgende cellegenerationer, og der opstår en risiko for udvikling af kræftceller. Strålebehandling er således mutagen og kan dermed i sig selv være kræftfremkaldende. Dette er en af årsagerne til, at det altid tilstræbes at bestråle så lidt raskt væv som muligt når man behandler kræftpatienter med ioniserende stråling.



Figur 4. Den ioniserende stråling forårsager direkte eller indirekte skade på cellernes DNA.

Fremkaldelse af skader på vævets DNA med ioniserende stråling kan ske ved direkte eller indirekte vekselvirkning, se figur 4. Ved direkte vekselvirkning ioniseres DNA molekylet direkte af den ioniserende stråling mens indirekte vekselvirkning indikerer, at det er vævets omkringliggende molekyler, dvs. hovedsagelig vand, der ioniseres. Ved denne proces dannes frie hydroxylradikaler som med sin aggressive natur igen vekselvirker med, og potentielt ødelægger, cellens DNA.

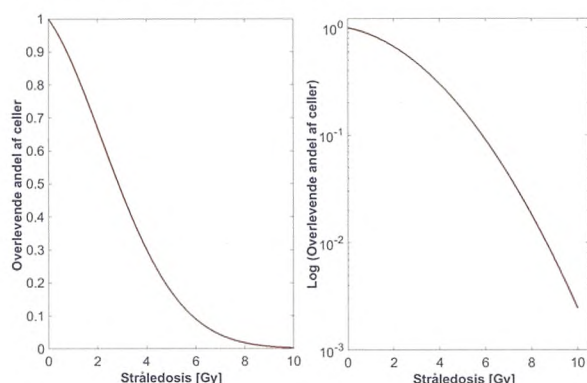
Celledrab og den lineær-kvadratiske model

En celleoverlevelseskurve fremstiller den overlevende fraktion af celler som funktion af celledræbende dosis, her stråledosis. Kurven har en skulder efterfulgt af en asymptotisk tilnærmelse til nul-overlevelse, se figur 5(a). Den lineær-kvadratiske celleoverlevelsesmodel, LQ-modellen, anvendes i udstrakt grad i såvel eksperimentel som klinisk radiobiologi og udgør en bredt accepteret metode til at beskrive celleoverlevelse efter bestråling:

$$SF(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1)$$

hvor SF angiver den overlevende brøkdel af celler (eng. *surviving fraction*, SF) efter en dosis D , mens parametrene $\alpha[Gy^{-1}]$ og $\beta[Gy^{-2}]$ beskriver hhv. det

lineære og det kvadratiske bidrag til celleoverlevelseskurven. De to komponenter af celleoverlevelsen menes at hidrøre fra forskellige mekanismer i forbindelse med stråleinduceret DNA-skade [4].



Figur 5. Typiske celleoverlevelseskurver som viser den overlevende fraktion af celler som funktion af stråledosis. De samme data er plottet på (a) lineær og (b) logaritmisk overlevelsesskala.

Celleoverlevelsen plottes ofte med logaritmisk overlevelsesskala, hvilket gør det nemmere at se og sammenligne de meget lave antal celleoverlevelser, der skal opnås for at få kontrol over en kræftknode, se figur 5(b). Kurvens krumning er bestemt af forholdet α/β [Gy]. Dette forhold er i øvrigt netop den dosis, hvor det lineære (αD) og det kvadratiske (βD^2) bidrag til celledrab er lige store.

Alfa-betaforholdet karakteriserer de forskellige typer væv og dermed også responset på et givet fraktioneringsprogram: En lav værdi af α/β (0,5-6 Gy) karakteriserer sent reagerende normalvæv (fx rygmarg, muskler, nyrer) og indikerer en hurtig stigning i virkningen af den totale dosis med faldende dosis per fraktion samt en krum overlevelseskurve. Sent reagerende vævsceller deler sig langsomt, og sene stråleskader manifesterer sig typisk inden for måneder, men de kan udvikle sig i årevis og ende med at blive kroniske. En høj α/β (7-20 Gy) beskriver derimod det tidligt reagerende væv (fx hud, slimhinder, knoglemarv) og kræftknuder. De tidligt reagerende vævsceller deler sig hurtigt, og en stråleskade i disse væv viser sig inden for dage eller uger. Den høje α/β indikerer desuden en lavere stigning i virkningen af total dosis med faldende dosis per fraktion og en mindre krum celleoverlevelseskurve. Forskellige typer væv reagerer således forskelligt på stråledosis og på ændringer i fraktioneringsplanen. Forskellen i reaktionsmønster udnyttes netop i fraktioneret strålebehandling, hvor normalvævscellerne kommer sig hurtigere end kræftcellerne mellem fraktionerne. I 2010 udkom et omfattende stykke arbejde baseret på en stor metaanalyse, der har tabellagt α/β værdier for en lang række forskellige typer normalvæv [5].

LQ-modellen i klinisk praksis

I dagligdagens strålebehandlingssklinik kan man, fx pga. patientens almentilstand, ønske at ændre på fraktionsstørrelse eller antal fraktioner for en given behandling. Her kan LQ-modellen bruges, idet den kan beskrive, hvorledes forholdet mellem to forskellige totale doser med samme effekt (*isoeffektiv* dosis) afhænger af dosis

pr. fraktion i fraktioneret strålebehandling. Dermed kan LQ-modellen altså anvendes til betragtninger vedrørende balance mellem akutte og sene bivirkninger samt effekt på kræftknoten når dosis pr. fraktion og total dosis ændres. Idet vi antager, at alle fraktioner er lige effektive og at SF_d betegner den overlevende brøkdelen af celler efter en dosis d pr. fraktion, kan effekten E af n fraktioner udtrykkes (da E er defineret som $-\ln(SF_d)$), og idet vi husker at $D = nd$:

$$\begin{aligned} E &= -\ln(SF_d)^n = -n \ln(SF_d) = \alpha D + \beta d D \\ \Rightarrow \frac{E}{\alpha} &= D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \end{aligned} \quad (2)$$

For samme effekt i en given vævstype, er E , α og β konstante. Lad os nu betragte to forskellige fraktioneringsscenarier $[d_1, D_1]$ og $[d_2, D_2]$, hvor d_1 er den oprindeligt planlagte dosis pr. fraktion og D_1 er den planlagte totale dosis, mens d_2 repræsenterer en ny dosis pr. fraktion, som vi ønsker at ændre til. Den nye totaldosis D_2 er ukendt, men vi ønsker at D_1 og D_2 har samme biologiske effekt, dvs. at de er isoeffektive. De to totaldoser kan nu relateres simpelt ved ligningen [6]:

$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{d_1 + \alpha/\beta}{d_2 + \alpha/\beta} \Rightarrow D_2 = D_1 \frac{d_1 + \alpha/\beta}{d_2 + \alpha/\beta} \quad (3)$$

Standardfraktionsstørrelsen i kræftbehandling er $d_2 = 2$ Gy. Ovenstående ligning benyttes ofte til at sammenligne et alternativt fraktioneringsregimes biologiske effekt på såvel kræftknode (høj α/β) som normalvæv (lav α/β), med standardsituationen. I dette særtilfælde benyttes betegnelsen *ækvivalent dosis i 2Gy fraktioner* (EQD_2) for D_2 .

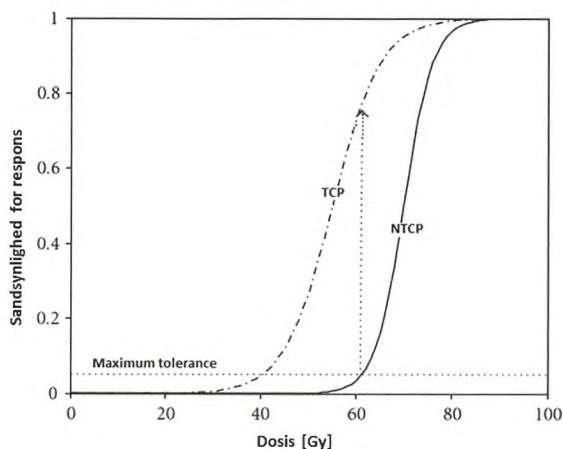
Dosis-responsforhold

Vi har allerede været inde på, at kræftknoten og normalvævet opfører sig forskelligt, når de udsættes for ioniserende stråling, og at dette udnyttes i fraktioneret strålebehandling. Kontrol med kræftknoten angives med en sandsynlighed TCP, *Tumor Control Probability*, som kan beskrives med Poissonfordelingens nulte ordens led $e^{-\lambda}$. Her angiver λ antallet af kræftceller, der fortsat er i stand til at udvikle sig efter bestråling, dvs.:

$$TCP = e^{-\lambda} = \exp(-N_0 SF) \quad (4)$$

hvor N_0 er antallet af udviklingsdygtige kræftceller før bestråling og SF , som før, er den overlevende andel af celler.

Risikoen for bivirkninger kan ligeledes beskrives med en sandsynlighed NTCP, *Normal Tissue Complication Probability*, som kan modelleres for de forskellige risikoorganer der bestråles under kræftbehandlingen [7].



Figur 6. Dosis-responsforhold. Figuren illustrerer gevinsten ved at flytte de to kurver væk fra hinanden hvorved sandsynligheden for kontrol med kræftknoten (TCP) øges uden at øge normalvævskomplikationerne (NTCP).

Figur 6 viser de typiske kurver som fremkommer, når TCP og NTCP plottes som funktion af dosis. Man kan fx aflæse sandsynligheden for kontrol med kræftknoten for en given acceptabel risiko for normalvævsskade. I eksemplet på figuren vil en bivirkningsrisiko på 5 % fx svare til en sandsynlighed for kontrol med kræftknoten på 75 %. Figuren synliggør fordelene ved at flytte de to kurver væk fra hinanden, således at det *terapeutiske vindue* øges. Vi ønsker altså at rykke TCP-kurven så langt mod venstre og NTCP kurven så langt mod højre, som muligt. I praksis forsøges førstnævnte opnået med anvendelsen af strålefølsomhedsfremkaldende stoffer, fx kemoterapi, mens NTCP-kurven kan flyttes mod højre med avancerede stråleteknikker, som sparer normalvævet for høje doser.

Diskussion

Radiobiologien har udviklet sig fra at være udelukkende eksperimentelt, i starten af 1920'erne til delvist at kunne beskrives med avancerede matematiske modeller i nutiden. Der er fortsat stort fokus på udvikling inden for radiobiologi, idet kompleksiteten af levende væv og dets reaktion på forskellige typer ioniserende stråling kræver store studier, som bl.a. kan give mere viden om α/β i forskellige væv. Den evige higen efter øget overlevelse og minimal bivirkningsprofil er næppe slut. Stoffer der kan øge effekten af strålebehandlingen, og helst kun i kræftknoten, er konstant under udvikling og med indførelsen af den meget præcise, såkaldte intensitetsmodulerede strålebehandling (IMRT), har normalvævet fået ganske gode vilkår.

Litteratur

- [1] Regaud C, Ferroux R (1927), Disordance des effets de rayons X, d'une part dans le testicule, par le fractionnement de la dose. *Comptes Rendus Societe Biologique* **97**:431.
- [2] Wooi-Loon Ng, Qian Huang, Xinjian Liu et al. (2013), Molecular mechanisms involved in tumor repopulation after radiotherapy. *Transl. Cancer Res.* **2**(5): 442-448.
- [3] H. Birkenhake, R. Sauer (1995), Historical essentials influencing the development of radiooncology in the past 100 years. *Experienta* **51**: 681-685.
- [4] M.C. Joiner, A. van der Kogel eds. (2009), Basic Clinical Radiobiology (4th Edition), CRC Press.

- [5] L.B. Marks, E.D. Yorke, A. Jackson et al. (2010), Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **76**(3) Suppl.: S10-S19.
- [6] H.R. Withers, H.D. Thames HD, L.J. Peters Jr. (1983), A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* **1983** **1**: 187-91.
- [7] J.T. Lyman (1985), Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res.* **104** (2s): S13-19.



Eva Ekas Wilken er uddannelsesansvarlig hospitalsfysiker på Herlev hospital og beskæftiger sig desuden med klinisk arbejde og udvikling inden for sarkomer og kræft i bækkenet.



Eva Samsøe er hospitalsfysiker og ph.d. på Herlev Hospital og beskæftiger sig med klinisk arbejde samt forskning og udvikling inden for specielt hoved-halskræft.

PFEIFFER VACUUM

ACP Dry Pump



**Olie- og partikelfri
Flertrins Roots teknologi**

Tlf. 3166 8708 Fax 4352 3850
Lars.Scholte@pfeiffer-vacuum.dk
www.pfeiffer-vacuum.com