

Strålbehandling

Strålbehandling hamnar sällan i fokus när framtidens cancervård debatteras. Men faktum är att denna behandlingsform i dag ingår i majoriteten av alla framgångsrika cancerbehandlingar. Olika tekniska principer kan användas för att behandla cancer med joniserande strålning, och området utvecklas snabbt.

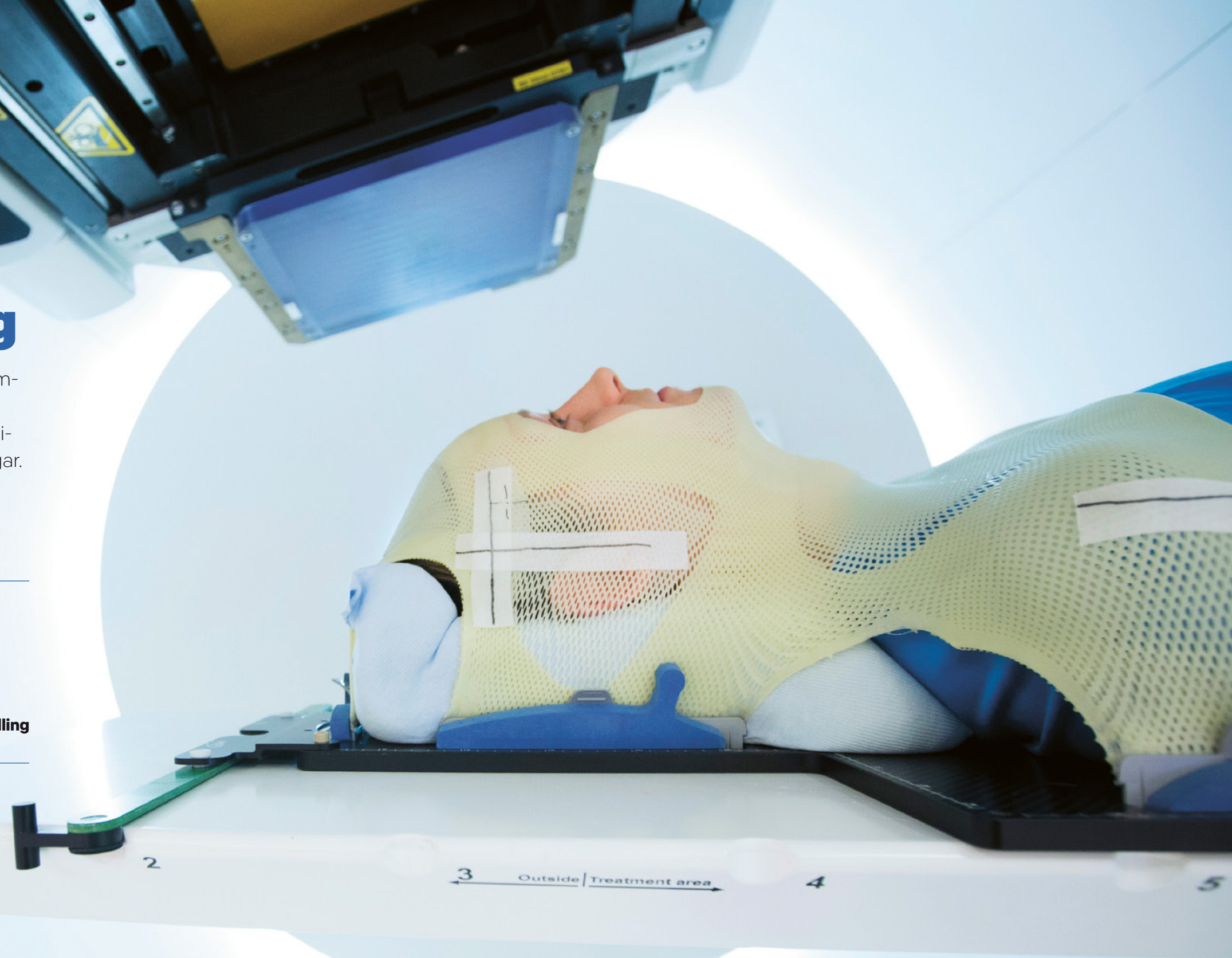
118 Strålbehandling – cancervårdens arbetshäst

124 Skandionkliniken – ett nationellt samarbete

126 Målet är mer effektiv strålbehandling

128 Sökes: Den optimala strålbehandlingen

131 Målsökning kan ge bättre diagnostik och behandling



Strålbehandling – cancervårdens arbetshäst

När debattvågorna går höga kring läkemedel inom cancer-vården hamnar strålbehandling ofta i skymundan. Men i själva verket har denna behandlingsform en mycket omfattande an-vändning.

Varannan cancerpatient får strålbehandling av något slag – antingen för att bota, minska risken för återfall eller för att lindra sjukdomen. Ingenting tyder på att till exempel robotkirurgi eller målriktade läkemedel skulle göra tekniken omodern under de närmaste decennierna; det är snarare så att de ekonomiska utmaningarna inom sjukvården gör denna kostnadseffektiva behandlingsform allt mer aktuell. Samtidigt utvecklas området på bred front, vad gäller grundforskning, utrustning och kliniska tillämpningar.

Tre användningsområden

Strålbehandling inom cancervården går ut på att använda joniserande strålning för att döda cancerceller alternativt skada dem så mycket att deras tillväxt hejdas. I dag finns det tre huvudsakliga användningsområden:

- **Primär behandling i botande syfte**
I gynnsamma fall är behandlingen ku-rativ, det vill säga botande – framför allt om tumören inte har vuxit in i omgivan-de vävnad och är rimligt enkel att kom-ma åt. Strålbehandlingen ingår ofta i en kombinationsbehandling tillsammans med cytostatika, så kallad radiokemote-rapi. I vissa fall kan den även användas före operation för att öka möjligheten att radikalt avlägsna tumören.

- **Adjuvant behandling**
Med adjuvant behandling (från latinets *adiuvare* att hjälpa) avses någon form av tilläggsbehandling. I detta fall rör det sig om strålbehandling med syfte att hindra fortsatt tumörväxt efter kirurgi eller läkemedelsbehandling. Om man lyckas döda alla kvarvarande cancercel-ler är även denna behandling botande.

- **Palliativ behandling**
I de fall cancersjukdomen inte kan botas kan strålbehandling användas för att minska symtomen. Detta görs ofta i smärtlindrande syfte, framför allt när det gäller skelettmetastaser som kan vara mycket plågsamma.

Dödlig för cancerceller

Joniserande strålning är ytterst dödlig för cancerceller eftersom den skadar arvsma-sans DNA – något som gör cancercellen oförmögen att dela sig och får den att duka under. Denna joniserande strålning kan vara av olika slag. För klinisk användning är fotonstrålning klart vanligast, följt av protonstrålning och elektronstrålning som har viktiga specialtillämpningar.
De flesta behandlingar görs med en strålkälla utanför kroppen, så kallad extern behandling. Standardutrustningen på strålklinikerna är den så kallade linjärac-

celeratorn som kan avge såväl foton- som elektronstrålning av önskad energinivå.
Vid så kallad brachyterapi (från grekis-kans *brachys* kort avstånd) förs en inkaps-lad strålkälla in i kroppen, så nära tumören som möjligt. Ett typiskt tillämpningsom-

råde är gynekologisk cancer där ett särskilt instrument används. Ett annat är prostata-cancer där man kan använda små kapslar i form av ”frön” eller nålar som placeras i prostatakörteln.

Slå ut det sjuka, bevara det friska

Konsten inom strålbehandling är att styra strålningsenergin till exakt rätt punkt i vävnaderna, med minimal påverkan på omgivningen.
Strålbehandlingens heliga Graal är en metod där man avger maximal, destruktiv energi mot cancercellerna, samtidigt som kroppens friska celler förblir helt opåverkade. I dag har strålforskare och tekniker kommit en lång väg mot denna vision, till exempel om man jämför med efterkrigstidens klum-piga bestrålningar med koboltkanon. Men så länge strålbehandling ger biverkningar måste metodutvecklingen fortsätta.
Biverkningar ter sig mycket olika, beroende på strålslag, dos samt var bestrål-

ningen har skett. I vävnader där cellerna omsätts snabbare, till exempel slemhinnor och hud, märks effekten tidigt. Sådana akuta biverkningar – till exempel rodnad på huden, inflammerat tandkött, urinträng-ningar eller diarréer – kan vara plågsamma men går ofta över inom någon månad efter det att behandlingen har avslutats. Sena biverkningar uppträder i alla typer av vävnad, även dem med låg cellomsätt-ning. De kan orsaka förändringar och besvär långt efter behandlingen – år och till och med decennier efter. Exempel på sena biverkningar är cirkulationspåverkan samt förtvining av hud och annan vävnad så att den blir stram.



Strålbehandling kan orsaka förändringar och besvär långt efter behandlingen – år och till och med decennier efter.

Strålning för medicinskt bruk

Den korta definitio-nen för joniserande strålning är ”strål-ning som kan slå loss elektroner ur atomer”. En slarvig benämning som inte bör användas är radioaktiv strålning. Något som avger jo-niserande strålning kan dock beskrivas som radioaktivt, till exempel ”den radioaktiva ädelga-sen radon”. Jämför latinets <i>radius</i> som	betyder stråle.		Antingen som en skur av ljuspartiklar, så kallade foto-ner, eller som en elektromagnetisk vågrörelse.	av sin energi på ett förutbestämt djup i vävnaderna. Detta ger för vissa diagnoser en skon-sammare behand-ling än fotonstrål-ning – se artikel om Skandionkliniken.	har sämre förmåga att tränga genom vävnad än foton-strålning.
Fotonstrålning med hög energi (röntgen- och gam-mastrålning)	Av samma natur som radiovå-gor, mikrovågor, värmestrålning, synligt ljus och UV-strålning, men med mycket högre energi. Inom fysiken används två olika sätt att beskriva sådan strålning:	Protonstrålning	Protoner är positivt laddade partiklar som (tillsammans med neutroner) bygger upp atom-kärnan. Energin i en protonstråle kan varieras så att den avger det mesta	Elektronstrålning (betastrålning)	Elektroner är de negativt laddade partiklar som om-ger kärnan i atomer. Elektronstrålning
Alfa-strålning	Strålning som utgörs av atomkär-nor av grundämnet helium. Den har så låg energi att strål-källan måste föras in i kroppen, genom injektion eller genom att sväljas, för att kunna skada cancerceller.				



En patient förbereds för strålbehandling på Skandionkliniken i Uppsala. Masken som strålsjuksköterskan håller upp är till för att fixera huvudet under själva bestrålningen.

Visste du att...

strålbehandling mot bröst-korgens vänstra sida kan ge framtida hjärtproblem.

Mängden energi som absorberas i vävnaderna under strålbehandling mäts i enheten gray, Gy (1 joule per kilogram). Vid ett behandlingstillfälle ges vanligen cirka 2Gy. En typisk behandlingsplan vid till exempel bröstcancer kan utgöras av fem sådana bestrålningar per vecka under fem veckor.

Noggrann analys

För att rätt stråldos ska nå rätt plats i patientens kropp krävs noggranna förberedelser i flera steg av ett multiprofessionellt

team med onkologer, strålningsfysiker och specialistutbildade sjuksköterskor. Teamet genomför en noggrann analys av tumörens läge, storlek och form med hjälp av datortomografi, MR och annan bildteknik. Resultatet blir en tredimensionell avbildning. Från den avgörs vilket område som ska behandlas och vilka närliggande vävnader som speciellt behöver skyddas. Olika alternativ utforskas med hjälp av beräkningsprogram som visualiserar hur stråldosen tas upp av kroppens olika vävna-

der. Formen på strålfältet anpassas efter behandlingsområdet och vanligtvis använder man flera strålfält som koncentreras i själva tumören – något som gör att strålningen sprids ut och ger en låg dos i närliggande vävnad. Precis som vid kirurgi måste man dock ta med en viss mängd frisk vävnad runt tumören för att vara riktigt säker på att alla cancerceller är borta.

Vid strålbehandling i en linjäraccelerator tillämpas vanligen så kallad fraktionering för att minska risken för biverkningar. Detta betyder att den planerade stråldosen inte ges vid ett enda tillfälle. I stället ger man en del – en fraktion – vid varje behandlingstillfälle. Ett typiskt behandlingsschema är en gång per dag, fem dagar i veckan i ett antal

veckor. En intensivare variant är hyperfraktionering där man till exempel ger två behandlingar per dag.

Noga med barnen

Vid behandling av barn och ungdomar har man delvis ett annat tänkesätt än vid behandling av vuxna. Eftersom patienterna befinner sig i början av ett förhoppningsvis långt liv lägger man ner särskild omsorg på att hålla nere stråldoserna i frisk vävnad – dels för att de unga måste leva längre med eventuella biverkningar, dels för att det finns en liten men existerande risk att DNA-skador från strålbehandlingen ger upphov till så kallad sekundärcancer senare i livet.

Ett område i ständig utveckling

Strålbehandling har en stark position inom den svenska cancervården. Den är kostnadseffektiv och lämpar sig väl för handläggning på distans där exempelvis beräkningar och bildanalys kan göras på

andra sjukhus än där patienten behandlas. Vissa orosmoln finns, inte minst de personalproblem som hela sjukvården brottas med och som beskrivs närmare i kapitlet på sidan 22.

Ett dråpslag mot cancercellerna

Under hela människans liv träffas kroppen av olika typer av joniserande strålning – från berggrunden, föremål omkring oss och från rymden. Det är ofrånkomligt att DNA-molekylen i cellkärnan då och då skadas av särskilt energirika strålningspartiklar. Av den anledningen har evolutionen sett till att alla levande varelser har effektiva reparationssystem i form av enzymer, till exempel DNA-polymeras.

Strategin på molekylär nivå vid strålbehandling är att orsaka fler brott på DNA-molekylens ”spiraltrappa” än vad cancercellens enzymer hinner med att reparera. Detta kan ske via två mekanismer: Dels genom direktträffar, dels genom att slå sönder molekyler i cellens inre och omvandla dem till aggressiva DNA-attackerande radikaler. Framför allt eftersträvas så kallade dubbelsträngsbrott där ett helt ”trappsteg” slås ut, då dessa är särskilt svåra att återställa för cellen.

Cancerceller är mer känsliga för joniserande strålning än friska celler, och detta av två orsaker. Dels har de en störd inre kemi med skenande processer för tillväxt och reglering. Dels delar de sig snabbare och befinner sig därför oftare i de särskilt strålkänsliga faserna före och efter celledeling.



Resultatet blir en tredimensionell avbildning. Från den avgörs vilket område som ska behandlas och vilka närliggande vävnader som speciellt behöver skyddas.

Då och då har strålbehandling räknats ut i förutsägelser om framtidens cancer-vård. Kritiken har bland annat handlat om dyr utrustning, speciella krav på kompetensförsörjningen samt om problem med akuta och sena biverkningar. Men i praktiken fortsätter strålbehandling att vara ett ändamålsenligt behandlingsalternativ – mer specifikt än cytostatika och mindre invasivt än kirurgi. Här kan tre fördelar speciellt framhållas:

■ **Kostnadseffektivt**
Det är inget tvivel om att en modern linjäraccelerator är en stor investering – ofta handlar det om tiotals miljoner kronor. Men eftersom dessa robusta apparater kan användas under mycket lång tid blir kostnaden per behandlad patient låg. Trots att varannan cancerpatient får strålbehandling representerar den inte mer än cirka 5 procent av de totala kostnaderna för cancervården.

Samarbete för innovativ strålterapi

Den nationella testbädden för innovativ strålterapi utgörs av ett konsortium mellan landets universitetssjukhus och ett antal teknikföretag inom strålbehandlingsområdet och representerar en nationell mötesplats för sjukvård, akademi och industri. Syftet är att skapa en gemensam ingång för industri och akademi för testning och utvärdering av metoder eller utrustning för strålbehandling för att skapa medicintekniska, praktiska och organisatoriska lösningar. Genom denna har inddustrin en ingång för att planera samordnade studier i klinisk miljö på Sveriges alla universitetssjukhus. Nedan följer exempel på projekt med koppling till testbädden.

- **MR-baserad strålbehandling**
I dag används framför allt datortomografi, DT, som högupplöst bildteknik för dosplanering av strålbehandling. Syftet med detta projekt är att som komplement utveckla användning av magnetkamera, MR, som ger bättre visuellt beslutsunderlag för vissa cancertyper, framför allt i bäckenet och i huvud/hals-regionen. I framtiden kan det bli möjligt att MR blir den enda bildtekniken som används vid dessa diagnoser. Detta projekt överlappar med det Vinnova-stödda projektet *Skonsam Strålbehandling – individualisering för minskade biverkningar*.
- **Enhetlig databaslösning**
Ett nationellt kvalitetsregister för strålbehandling är under uppbyggnad. Målet med projektet är att skapa enhetlig och samordnad teknik på nationellt plan samt standarder för hur olika behandlingsparametrar inrapporteras. Ett första steg är en standardiserad svensk nomenklatur som officiellt publicerats av Strålsäkerhetsmyndigheten.
- **Positionering och immobilisering**
Detta projekt syftar till att öka precisionen och reproducerbarheten i hur patienten är placerad under behandlingen och göra det enklare för patienten att ligga alldeles stilla. Detta innefattar dels ”hård” metodutveckling, till exempel av de positioneringsmasker av plast som spänns fast över patientens ansikte vid strålbehandling mot huvudet, dels ”mjuk”, till exempel att minska obehag och öka patientens känsla av delaktighet.
- **Adaptiv strålbehandling**
Projektet går ut på att skaffa mer kunskap om de förändringar som sker i tumören och patientens kropp under behandlingsförloppet – vilket ofta kan pågå i 5–7 veckor – och hur man kan anpassa dosplaneringen därefter.



För att minimera personalens stråldos styrs hela behandlingen från ett särskilt kontrollrum. Den tekniska utvecklingen går snabbt framåt, inte minst användningen av medicinsk bildteknik för att ge ett bättre behandlingsresultat.

- **Lämpar sig för handläggning på distans**
För strålbehandling är behandlingsvolymer och geografiska avstånd ett betydligt mindre problem än för kirurgin. Behandlingskvaliteten säkras av modern apparatur, standardiserade protokoll samt specialutrustning för att få patienten att ligga alldeles stilla. Specialiserad personal från olika platser i Sverige kan enkelt koppla upp sig i videokonferenser för dosplanering och uppföljning, oavsett var i landet patienten genomför behandlingen.
- **Progressiv behandlingsform**
Det finns många aspekter att utforska och utveckla: Strålslag, dosplanering, kombinationsbehandlingar samt integration med annan medicinsk teknik, inte minst bildteknik. Den kliniska forskningen på området i Sverige har haft god draghjälp av samarbets-

projektet *Nationella testbädden för innovativ strålterapi* – ett konsortium för samarbetsprojekt mellan sjukvård, akademi och industri. Det råder dock viss ovisshet om den framtida finansieringen av detta projekt.

Svag kompetensförsörjning
Det största orosmolnet på strålbehandlingshimmeln är kompetensförsörjningen: I själva verket råder akut brist på specialiserade läkare och sjuksköterskor. På vissa platser i landet har bristen på kvalificerad personal lett till att köer har börjat uppstå. Pensionsavgångarna kommer skapa ett behov av nyrekrytering under det närmaste decenniet.
När det gäller sjukhusfysiker är det redan i dag svårt att rekrytera färdigutbildade specialister. Kommande myndighetskrav att bemanna klinikerna med Medical Physics Experts (EU-övergripande direktiv) kommer ytterligare försvåra rekryteringar.



Trots att varannan cancerpatient får strålbehandling representerar den inte mer än cirka 5 procent av de totala kostnaderna för cancervården.

Skandionkliniken – ett nationellt samarbete

Nordens första klinik för protonstrålning är inte bara medicintekniskt intressant. Det utgör även ett exempel på hur en högspecialiserad klinik kan betjäna hela Sveriges sjukvård, under klinisk ledning av landets främsta expertis.



Redan nästa år räknar vi med att behandla ungefär dubbelt så många. I dag behandlar vi mest barn och personer med tumörer i hjärnan.

Håkan Nyström, verksamhetschef för Skandionkliniken, beskriver fördelarna med protonstrålning i form av ett enda ord: Skonsammare.

Över hela världen blir behandling med protonstrålning vanligare. Och orsaken är som sagt att tekniken är vänligare mot de friska vävnaderna runt tumören. Detta beror på att man bättre kan styra på vilket djup protonstrålningen avger sin energi – mer verkan mot cancertumören, mindre mot omgivande frisk vävnad. En tumregel är att den oönskade stråldosen i frisk vävnad kan minskas till ungefär hälften. Detta gör att protonstrålning ofta används för att behandla barn och ungdomar samt personer med tumörer som sitter i känsliga områden, till exempel i hjärnan.

Pionjärer

Den första patienten behandlades här på Skandionkliniken – ett stenkast från Slottsparken i Uppsala – den 31 augusti 2015. Men användningen av protonstrålning går mer än ett halvt sekel tillbaka i tiden.

– Här i Uppsala var de pionjärer, på det labb som så småningom utvecklades till The Svedberg-laboratoriet, berättar Håkan Nyström. År 1957 blev de den andra gruppen i världen som lyckades genomföra en behandling med protonstrålning – bara Berkeley i USA var före.

I ett av de två behandlingsrummen förbereds en session av strålsjuksköterskorna Elham Khatibzadeh och Caroline Wenngren. Miljön ser ut som något ur en science fiction-film. Apparaturens hjärta, den så kallade cyklotronen, döljs bakom bastanta, låsta dörrar. Patienten, en ung idrottskille från Sydsverige, ser lite ensam ut på bädden när vi har lämnat honom och i stället betraktar honom via bildskärmarna i kontrollrummet. I själva verket halvdåsar han sig igenom den korta stund som bestrålningen varar och är på ganska gott humör efteråt. Han tänker gå och träna och sedan äta lunch och vila på hotellet som är sammanbyggt med kliniken och där många patienter övernattar.

Trivsamt miljö

Efteråt, i väntrummet, summerar Håkan Nyström besöket. Rummet känns som en trivsamt lobby på en kursgård, med utsikt över en liten trädgård. Miljön på Skandionkliniken har skapats med en lekfull mix av färger, material och former. En ovanlig bygghetalj är de tre meter tjocka väggarna av järnmalmetsbetong i byggnadens strålningsdel.

Håkan Nyström berättar att Skandionkliniken i dag behandlar cirka 200 patienter om året med hjälp av två strålapparater.



Den avancerade utrustningen vid Skandionkliniken brukas och finansieras gemensamt av Sveriges 21 landsting och regioner.

– Nästa steg för verksamheten är att öka kapaciteten under loppet av några år. Redan nästa år räknar vi med att behandla ungefär dubbelt så många. I dag behandlar vi mest barn och personer med tumörer i hjärnan. Vi kommer att utöka den paletten med fler indikationer.

Nivåstrukturering

Trots att Skandionkliniken befinner sig i Uppsala drivs den av de sju landsting som har universitetssjukhus och finansieras solidariskt av landets alla 21 landsting. Därigenom betjänar den alla Sveriges

invånare. Varje patientprocess inleds med att ett förslag om behandling väcks av läkare ute i landet. Efter undersökning går alla journal- och bilddata igenom på en nationell videorond.

– Data bedöms gemensamt av kolleger från olika delar av landet. Innan beslut fattas om protonstrålning görs en kritisk jämförelse med konventionell teknik. Det är lite unikt, det här att varje patient bedöms av en expertpanel med representanter från landets alla universitetssjukhus, säger Håkan Nyström, som menar att detta är en intressant variant av nivåstrukturering.

Forskning

Målet är mer effektiv strålbehandling

Genom utveckling av nya beräkningsmodeller för hur strålning ska ges, skapar Åsa Carlsson Tedgren förutsättningar för bättre cancerbehandling med så kallad brachyterapi.

– En stor fördel med brachyterapi, jämfört med extern strålning, är att den är så exakt. Vissa har kallat den ”strålbehandlingens prickskytte”, säger Åsa Carlsson Tedgren, sjukhusfysiker vid Radiumhemmet vid Karolinska universitetssjukhuset Solna och forskare vid institutionen för medicin och hälsa vid Linköpings universitet.

Ordet *brachy* kommer från grekiskans ”kort avstånd” och denna form av strålbehandling ges direkt i, eller i mycket nära anslutning till, tumören. Ofta handlar det om att en strålkälla förs in genom en tunn kateter och då avger strålning under en kortare tidsperiod, kanske tio minuter.

– Vid brachyterapi kan man ge högre stråldoser än vid extern strålning, eftersom frisk vävnad inte drabbas. Det kan betyda att patienten inte behöver behandlas vid lika många tillfällen, säger hon.

Vid extern strålning måste också en säkerhetsmarginal på 5–10 millimeter användas, eftersom tumören kan ändra läge när patienten andas eller sväljer. En sådan marginal behövs inte vid brachyterapi, eftersom strålkällan är fäst i tumören.

För 30 år sedan, i februari 1987, behandlades den första patienten med prostatacancer med hjälp av brachyterapi. Metoden fungerar bäst när små områden ska strålbehandlas. I dag är denna form av strålbehandling vanlig vid prostatacancer, vid olika slags gynekologisk cancer samt vid cancer i öron, näsa och hals. Även för

barn, som är mindre än vuxna och har mindre tumörvolym, kan brachyterapi vara lämpligt i vissa utvalda fall. Ungefär 5–10 procent av all strålbehandling som utförs i Sverige utförs av brachyterapi.

En stor fördel med brachyterapi är att den som alternativ till kirurgi kan vara organbevarande, något som Åsa Carlsson Tedgren betonar. Det är en viktig aspekt, inte minst när barn behandlas.

– Med hjälp av behandling med brachyterapi och cytostatika har det gått att behandla barn med cancer i urinblåsan som då kunnat behålla både blåsa och prostata. Hos pojkar som efter behandlingen hunnit upp i puberteten har man sett normal sexuell funktion, något som spelar stor roll för livskvaliteten, säger hon.

Åsa Carlsson Tedgren arbetar med dosimetri, vilket innebär att beräkna exakt hur strålkällan ska appliceras för att tumören ska bestrålas på det mest effektiva sättet. Det handlar om att använda rätt strålkälla vid rätt tillfälle, men också om att ta hänsyn till var i kroppen tumören finns. Hittills har stråldoserna beräknats utifrån antagandet att alla vävnader har samma täthet som vatten, men så ser det inte ut i verkligheten.

– Det är skillnad på hur strålningen passerar genom fett, skelett, muskler eller brosk, säger hon.

I projektet avbildas varje patient med

hjälp av datortomografi, så att det utifrån den enskilda patientens anatomi går att göra mer exakta beräkningar av vilka vävnader som finns i närheten av tumören och i förlängningen göra en bättre dosberäkning (se bild nedan).

Vid extern strålbehandling används olika matematiska optimeringsmetoder för att skapa den bästa behandlingen, exempelvis för avvägning av dosstyrka. Dessa modeller har inte varit tillräckligt bra för att användas inom brachyterapi, så här pågår också ett utvecklingsarbete.

– Patienterna behöver ofta bli sövda vid behandlingen, exempelvis om man ska behandla en tumör i livmoderhalsen, men man vill inte att de ska vara sövda för länge eller för ofta, så här behöver man kompromissa, säger hon.

En ytterligare del är så kallad experimentell dosimetri, där Åsa Carlsson Tedgren och hennes medarbetare utvecklar metoder för att på ett mer exakt vis kunna verifiera det som görs kliniskt och vilka doser som faktiskt ges.

– Inom prostatacancer ges ofta två omgångar behandling direkt i prostata, men kanske skulle det vara bättre att ge

behandlingen vid ett tillfälle om vi kunde ha ännu bättre precision.

Inom ramen för denna del av projektet har hon tagit fram en kub i tjockt plexiglas. Den kan modelleras på flera sätt och används för att utvärdera hur väl olika strålningsdetektorer mäter hur mycket strålning som en viss behandling faktiskt ger upphov till.

– Vi vill även mäta hur det ser ut på riktigt genom att mäta över tid i patienten. Det går att göra exempelvis vid prostatacancer, då patienten ändå har en kateter i urinröret där det går att leda en vajer som kan kopplas till flera detektorer. Just nu undersöks detektorer som är så snabba att det i princip går att följa hur dosen ges till patienten i realtid under behandlingen, säger hon.

Det långsiktiga målet är att brachyterapi ska uppnå samma standard som extern strålbehandling och att mätverktygen ska vässas till samma skärpa.

– Först då går det att göra rättvisa jämförelser mellan olika dosplaner så att det går att ta fram bästa möjliga behandling i varje enskilt fall, säger Åsa Carlsson Tedgren



Med hjälp av behandling med brachyterapi och cytostatika har det gått att behandla barn med cancer i urinblåsan som då kunnat behålla både blåsa och prostata.

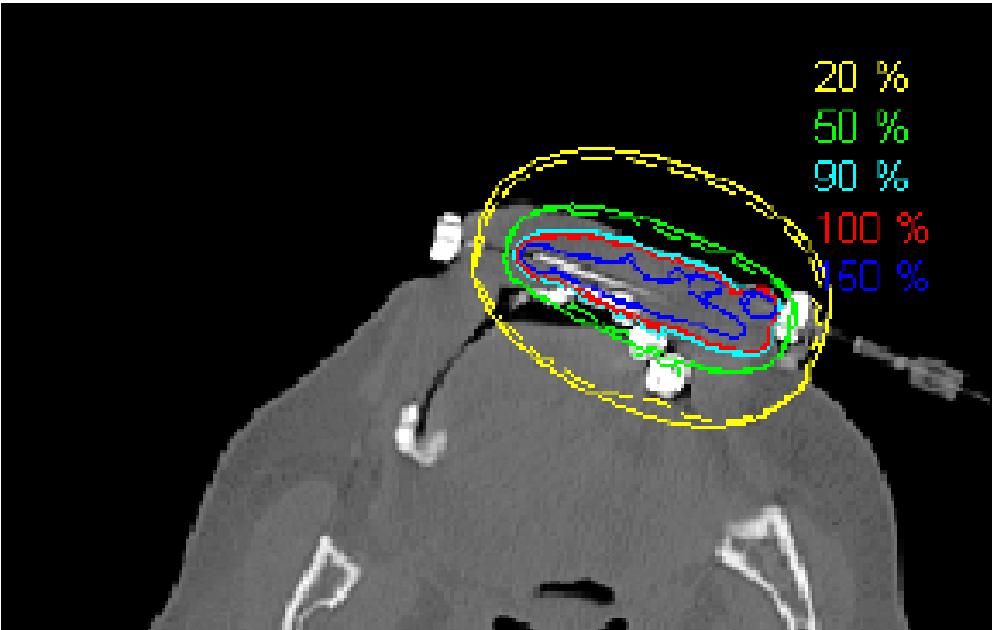
Foto Maria Tedgren



Forskare:
Åsa Carlsson Tedgren, Linköpings universitet och Karolinska universitetssjukhuset

Projekt:
Dosimetri för strålbehandling med brachyterapi

Stöd från Cancerfonden:
Projektslag 600 000 kr per år 2016–2018



Figuren visar en så kallad dosplan för brachyterapi av läppcancer. Dosplanen är beräknad med hänsyn tagen till informationen om den enskilde patientens vävnader med hjälp av datortomografibilden.

Röda linjer markerar området som får full behandlingsdos (100 %) och täcker tumören väl. Innanför är dosen högre (blå linjer) och utanför lägre (grön, gul linje).

I just detta exempel skiljer sig inte olika metoder för att beräkna stråldos åt så mycket. Skillnaderna kan dock bli större i närheten av ben, i de fall där större tumörområden ska behandlas och när andra typer av strålkällor används. Brachyterapi i stället för kirurgi gör det här möjligt att behålla läppen med allt vad det tillför i livskvalitet, exempelvis vad gäller tal, ätande och utseende.

Forskning

Sökes: Den optimala strålbehandlingen

Bengt Glimelius är en av Sveriges ledande experter på strålbehandling vid ändtarmscancer. Hans forskning syftar till att finna ut när och hur strålning ska ges för bästa möjliga effekt.



Forskare:
Bengt Glimelius
Uppsala universitet och
Akademiska sjukhuset Uppsala

Projekt:
Kliniska och prognostiska studier vid kolorektal cancer

Stöd från Cancerfonden:
Projektanslag 2 000 000 kr per år 2015–2017

– Självklart ska vi strålbehandla, men vara noggranna i urvalet av patienter, säger Bengt Glimelius, professor emeritus vid institutionen för immunologi, genetik och patologi vid Uppsala universitet samt verksam som överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Han beskriver hur patienter med ändtarmscancer på 1970-talet, i en tredjedel av fallen, drabbades av lokala och oftast mycket besvärande återfall, trots att all synlig tumör avlägsnats. Forskning på området ledde till att läkarna började kombinera operation med strålning, vilket gav betydligt bättre resultat. Men han är noga med att påpeka att all strålning inte är av godo.

– I dag vet vi mycket mer om effekterna av strålning, men också mer om bieffekterna, säger han.

Tjock- och ändtarmscancer är ovanligt innan patienten fyllt 40 år, medianåldern för diagnos är 72–74 år. Fler män än kvinnor drabbas av cancer i ändtarmen, medan ungefär lika många kvinnor som män drabbas av cancer i tjocktarmen. Sammanlagt får över 6 000 personer i Sverige tjock- eller ändtarmscancer varje år, vilket innebär att tarmcancer är en av de vanligaste cancerdiagnoserna i Sverige. Befolkningsstudier visar att motion minskar risken, medan konsumtion av rött kött och charkuterier ökar risken, vilket även rökning och alkohol gör.

Svårighetsgraden av de tumörer man finner graderas i tre kategorier. De minst allvarliga utgör en tredjedel av de som diagnostiseras. Mellanformen utgör ungefär hälften, medan den allvarligaste formen utgör 15–20 procent av tumörerna. Symtom på denna form av cancer är främst blod i avföringen eller förändrade avföringsvanor – att bli mer förstoppad än vanligt, eller ha lösare avföring – båda kan vara tecken på sjukdom och ska kollas upp.

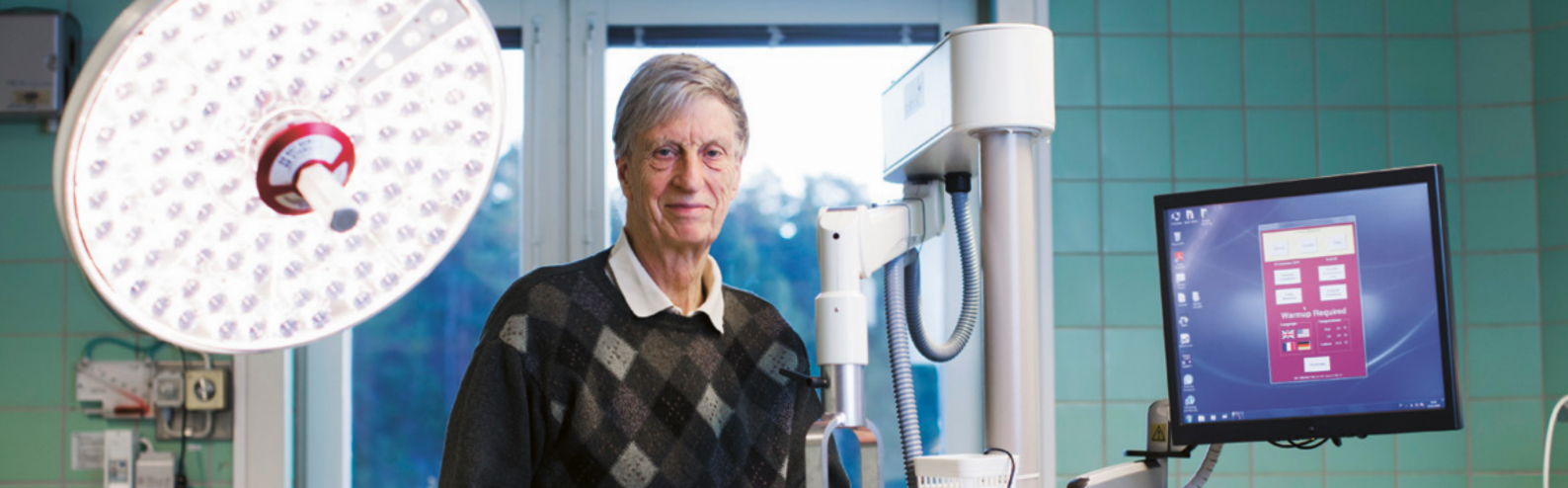
– De flesta har också en viss ”tarmklocka” och går på toa en gång per dag, eller varannan dag. Om det mönstret ändras varaktigt under minst tre–fyra veckor, är också det ett tecken som ska tas på allvar, säger Bengt Glimelius.

Forskning visar att strålning före operationen vid ändtarmscancer minskar risken för lokala återfall. När det gäller tumörer av den minst allvarliga typen minskar tillägg av strålning risken för återfall från cirka 5 procent till 1–2 procent. När det gäller tumörer av mellanformen ger enbart operation en återfallsrisk på runt 15 procent, som med strålning minskas till 5–6 procent.

– Det innebär att 9–10 patienter med mellanformen av 100 har nytta av strålningen, men alla som strålbehandlas riskerar att drabbas av potentiella nackdelar. Vid de allvarligaste tumörerna måste man stråla först för att säkert få bort tumören i sin helhet, säger han.



Strålning kan halvera risken för återfall vid olika typer av cancer. Men det är alltid en avvägning av vilka patienter som ska strålas eftersom det finns problem med biverkningar.



Trots sin mångåriga erfarenhet av att arbeta med strålning söker Bengt Glimelius ständigt ny kunskap.

Visste du att...

vissa patienter får problem med tandhälsan efter cytotatika- eller strålbehandling.

Därför har han och andra forskare gjort studier för att undersöka när och hur länge strålning ska ges för bästa effekt. I den första studien visades att strålning under fem dagar innan operationen fungerade bättre än strålning under sex veckor efter operationen.

– Om båda behandlingsalternativen ges före operationen är kort strålbehandlings-tid lika effektiv som lång strålbehandlings-tid med samtidig behandling med cytotatika, men den korta ger mycket mindre biverkningar, säger Bengt Glimelius.

De biverkningar som strålbehandlingen kan ge är försämrad tarmfunktion, där täta trängningar är vanligt. Att inte kunna hålla tätt för avföring är en allvarlig biverkan som drabbar cirka 8 procent efter enbart operation, men 12 procent av de som utöver operation även strålbehandlas. Även sexuella problem kan uppkomma, där män inte kan få erektion och kvinnor drabbas av problem i slidan.

– Allt sammantaget är slutsatsen att vi visst ska stråla, om strålningen ger tillräcklig nytta, säger han.

Bengt Glimelius har lång erfarenhet av att arbeta med denna patientgrupp och pekar på den positiva utveckling som har skett över tid. 5-årsöverlevnaden har ökat från 40 till nästan 70 procent. Vid spridd tjock- och ändtarmscancer var exempelvis tidigare den genomsnittliga överlevnaden knappt sex månader, medan den i dag är upp till 2,5 år – något som till stor del beror på nya läkemedel, framför allt cytotatika.

I sin forskning har han tagit ett helhetsgrepp och bland annat studerat hur patienter med denna cancerform hantear sin sjukdom. Exempelvis visar hans studier att strukturerade stödsamtal med

KBT-utbildad sjuksköterska eller psykolog minskar patienters upplevelse av ångest och depression.

Han berättar att han för flera år sedan fick frågan om vad som skulle vara hans drömstudie, ”jag fick spåna helt fritt”. I somras inkluderades den sista patienten i denna drömstudie, som kallas Rapido-studien. Sammanlagt ingår här 920 patienter med den allvarligaste formen av ändtarmscancer. Syftet är att se hur strålning, cytotatikabehandling och operation ska användas för att få bästa möjliga resultat.

En grupp patienter behandlades enligt dagens rutiner, med cytotatika och strålning under fem veckor, sedan opererades de och därefter fick de cytotatika under ett halvår. Den andra gruppen fick i stället strålning fem dagar under en vecka, sedan fem månaders cytotatikabehandling och därefter opererades de. Målet är att studera överlevnad och biverkningar hos patienterna, för att finna den bästa behandlingsformen. Inga data är analyserade och den första publikationen kommer att dröja två år.

– Från juni har vi ändrat protokollet i en ny studie och ger dessa patienter först den korta strålningen och sen cytotatika i tre månader i stället för fem, som enligt andra studier kan vara tillräckligt. Behandlingen har alltså förändrats från att börja med operationen till att avsluta med operationen, vilket tycks ge bättre effekt och mindre biverkningar, säger Bengt Glimelius.

Han betonar vikten av att ständigt försöka förbättra och finslipa behandlingen för dessa patienter.

– Min aptit på ny kunskap är lika stor i dag som tidigare, säger Bengt Glimelius.

Forskning

Målsökning kan ge bättre diagnostik och behandling

Med hjälp av målsökande molekyler som laddas med radioaktiva isotoper, hoppas Marika Nestor och hennes forskargrupp kunna bidra till tidigare upptäckt och bättre behandling av huvud-halscancer.

Varje år får omkring 1 200 personer i Sverige cancer i huvud-halsområdet. De allra flesta av tumörerna härrör från slemhinnor, från så kallade skivepitelceller, och för hälften av dessa patienter är prognosen god. Men för de resterande ser det mindre hoppfullt ut.

– Hos dem som får återkommande cancer, eller metastaser, är prognosen betydligt sämre, säger Marika Nestor, docent vid institutionen för immunologi, genetik och patologi, vid Uppsala universitet. För just denna cancerform ser det nästan likadant ut i dag som för 30 år sedan, vilket innebär att man hittills inte har funnit kärnan till varför behandlingen inte lyckas.

Att råda bot på detta är ett av hennes mål och gruppens forskning är inriktad mot målsökande molekyler, antikroppar eller antikroppsfragment, som laddas med en radioaktiv isotop (se grafik nästa uppslag). Metoden bygger på att de mål som de målsökande molekylerna riktar mot ska finnas i betydligt högre omfattning på cancerceller än på normala celler. På så vis minskar risken för att normala celler skadas. De målsökande molekylerna injiceras i blodet och tar sig sedan till cancercellerna, där de binder sig fast vid de målmolekyler som de är anpassade för.

Marika Nestor beskriver hur denna typ av målsökande molekyler går att använda på flera olika sätt. Ett är att de kan hitta tumörer mer specifikt än vad som är fallet i dag. I dag används ofta en variant av positronemissionstomografi, PET-kamera, som reagerar på glukosomsättning. Eftersom cancercellerna delar sig snabbare än normala celler, använder de också mer energi och kan därför upptäckas på detta vis.

– Men har man exempelvis behandlat området med strålning tidigare kan det vara svårt att skilja på tumörvävnad och inflammation vävnad med denna metod. Med målsökande molekyler kan vi i stället på ett mer specifikt vis hitta den slags tumör vi letar efter, säger hon.

Målsökande molekyler kan också användas för att inhämta information om tumören, så att den går att karakterisera. Genom att se vilka målsökande molekyler som binder till den, går det att dra slutsatser om vilka målmolekyler den har och på så sätt skapa sig en uppfattning om vad det är för slags tumör och vilken behandling som skulle kunna vara lämplig. Målsökande molekyler kan dessutom användas för att följa hur en viss behandling fungerar.

– Om vi förväntar oss att en tumör som en första reaktion på exempelvis en



Privatfoto

Forskare:
Marika Nestor,
Uppsala universitet

Projekt:
Förbättrad detektion och behandling av huvud-halscancer, med hjälp av radioaktivt inmärkt målsökande molekyler.

Stöd från Cancerfonden:
Projektanslag 800 000 kronor per år 2016–2018.
Junior Investigator Award 2017–2022, Cancerfonden står för lön under sex år.

målsökande behandling kommer att ändra sitt uttryck av vissa ytmolekyler, så går det snabbt att ta reda på. Efter bara några dagar kan vi få en bild av om behandlingen har avsedd effekt, eller om vi i stället bör byta behandling, säger Marika Nestor.

I dag när målsökande molekyler används för behandling är de oftast kopplade till ett toxin som de tar med sig till cancercellerna. I Marika Nestors forskargrupp är de i stället intresserade av att använda målsökande molekyler kopplade till radioisotoper, som då kan ge stråldoser till cancerceller inuti kroppen.

– Vi tror att detta kan slå bredare än att leverera toxin till en tumörcell, eftersom strålning har lite längre räckvidd. Med strålning går det också att påverka cancerceller i närheten av den cell som den målsökande molekylen binder till, även om de inte uttrycker så mycket målmolekyl. Det kan minska risken för att vissa cancerceller klarar sig undan behandlingen, säger hon.

Ett exempel på en målmolekyl som kan användas vid huvud-halscancer är CD44v6, som är en variant på en mottagare för hyaluronsyra. Enligt Marika Nestor överuttrycks denna på mellan 90–95 procent av cancercellerna, som då kan ha runt två miljoner kopior på sin yta – betydligt fler än vad normala celler uppvisar.

Vilken radioisotop som ska användas beror på vad man vill uppnå. Det allra viktigaste är att det är rätt typ av sönderfall. En annan viktig parameter som skiljer olika isotoper åt är den så kallade halveringstiden, alltså hur lång tid det tar för halva isotopmängden att sönderfalla.

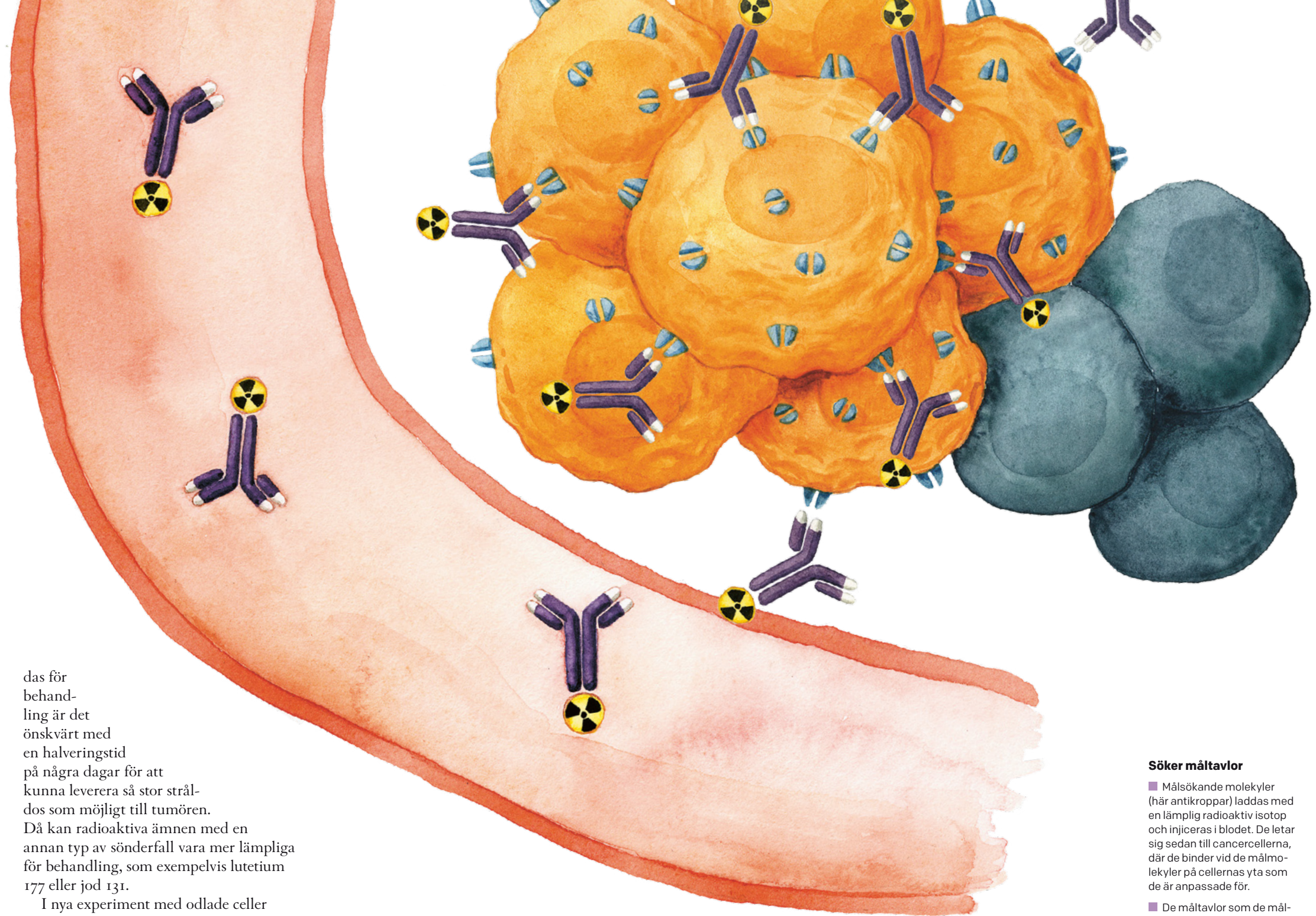
– Om det handlar om avbildning vill man snabbt kunna ta sin bild och sedan ska isotopen försvinna, eftersom patienten inte ska gå omkring och vara radioaktiv. Då vill man ha ett snabbt händelseförlopp för sin målsökare kombinerat med en kort halveringstid på några timmar, säger hon.

I dessa fall kan det exempelvis fungera med isopen gallium 68, som har en typ av sönderfall som är lämplig att upptäcka med PET-kamera. Om det i stället är tänkt att den målsökande molekylen ska använ-

das för behandling är det önskvärt med en halveringstid på några dagar för att kunna leverera så stor stråldos som möjligt till tumören.

Då kan radioaktiva ämnen med en annan typ av sönderfall vara mer lämpliga för behandling, som exempelvis lutetium 177 eller jod 131.

I nya experiment med odlade celler från patienter med huvud-halscancer har Marika Nestor också utforskat effekterna av att kombinera strålning med speciella läkemedel som gör cancercellerna mer mottagliga. Här provas två olika varianter av sådana läkemedel, där båda redan har testats i andra sammanhang i internationella, kliniska prövningar. Marika Nestor odlar celler som donerats av cancerpatienter i tredimensionella kulturer, där cellerna växer i form av en boll eller en så kallad sfäroid. Då liknar de en tumör bättre, än om cellerna odlas på traditionellt vis, tvådimensionellt i ett lager.



Söker måltavlor

■ Målsökande molekyler (här antikroppar) laddas med en lämplig radioaktiv isotop och injiceras i blodet. De letar sig sedan till cancercellerna, där de binder vid de målmolekyler på cellernas yta som de är anpassade för.

■ De måltavlor som de målsökande molekylerna riktar mot ska finnas i betydligt högre omfattning på cancerceller än på normala celler. På så vis minskar risken för att normala celler skadas.

■ När målsökarna binder till en cancercell skadas cellen av strålningen och dör. Strålningen påverkar även cancerceller i dess närhet, även om dessa inte har lika mycket av målmolekylen på sin yta som den cell målsökaren binder till. Detta gör att risken minskar för att cancerceller klarar sig undan behandlingen.

– Här fick vi mycket lovande resultat när strålning kombinerades med läkemedlet – tumörbollarna krympte tydligt, jämfört med ingen behandling alls eller då de utsatts för enbart strålning eller läkemedel, säger hon.

När detta skrivs är dessa resultat ännu opublicerade, men i laboratoriet pågår uppföljande studier i möss, för att se om de hoppfulla resultaten går att upprepa även

in vivo, det vill säga i levande vävnad. I ett första steg behandlas de tumörer som då uppkommer med extern strålning och ett läkemedel som gör tumören mer mottaglig för strålning.

– Om resultaten även här ser lovande ut är nästa steg att behandla med läkemedel i kombination med målsökande molekyler som kopplas till radioisotoper, säger Marika Nestor.