

### 3. Aktuella strålbehandlingstekniker i Sverige

#### Sammanfattning och slutsatser

Detta kapitel sammanfattar Kapitel 3 och 9 samt delar av Kapitel 10 i föregående rapport. Dessutom ges en mer heltäckande beskrivning av de olika tekniker för strålbehandling som för närvarande används i Sverige. Följande slutsatser kan dras:

- Radioterapi kräver ingående och adekvata kunskaper om diagnostiska metoder, anatomi och cancerbiologi samt om de fysikaliska och biologiska egenskaperna hos joniserande strålning. Ett välfungerande samarbete mellan onkolog, radiofysiker och onkologsjusköterska är nödvändigt.
- Radioterapi är tekniskt sofistikerad med en höggradig datorisering, vilket medför krav på teknisk expertis.
- Den tekniska utvecklingen är snabb och sedan föregående rapport har t ex flerbladskollimatorer och elektronisk fältkontroll införts i den kliniska rutinen.
- Användningen av brachyterapi vid icke-gynekologiska maligniteter har ökat kraftigt.
- Behovet av kvalitetssäkring av samtliga steg i den radioterapeutiska processen poängteras.

#### Introduktion

Avsikten med strålbehandling är att till en kliniskt definierad vävnadsvolym (eng. CTV, Clinical Target Volume), bestående av tumören med omgivande vävnad där tumörceller kan finnas, tillföra en definierad stråldos i avsikt att döda tumörcellerna, samtidigt som bestrålning av frisk vävnad bör minimeras.

Planering och genomförande av strålbehandling är en komplex procedur och

innebär beträffande varje enskild patient ställningstagande till bl a definition av behandlingsvolym (eng. PTV, Planning Target Volume), beslut om totaldos och fraktioneringsmönster, val av lämplig strålkvalitet och behandlingsteknik.

I detta kapitel beskrivs de olika tekniker för strålbehandling som används i Sverige i dag. De olika stegen vid planering och genomförande av behandlingen återges i avsnittet om extern strålbehandling (Figur 3.1) men är i stort sett applicerbara även på övriga behandlingstekniker. Beroende på bland annat tumörsjukdomens utbredning, patientens allmäntillstånd och behandlingens syfte kan denna procedur göras mer eller mindre fullständig.

### **Extern strålbehandling**

Extern strålbehandling är den vanligaste formen av radioterapi och årligen ges mer än 20 000 behandlingar med denna metod. Den innebär användning av joniserande strålning från en strålkälla belägen på ett visst avstånd från behandlingsområdet och utanför kroppen. Olika slags strålning och tekniker används för att uppnå den önskade effekten.

### **Den radioterapeutiska processen**

#### ***Steg 1. Utredning och val av behandling***

Inför beslut om vilken behandling som för en given tumörpatient är att betrakta som den bästa krävs en grundlig utredning med kartläggning av tumörens art, ursprung och utbredning. Tumörens art bestäms genom undersökning av vävnadsprov (punktat eller biopsi) i mikroskop, och dess ursprung och utbredning med hjälp av klinisk undersökning (inspektion, palpation), endoskopi och olika bildgivande metoder. Denna information, sammanvägd med bedömning av patientens allmäntillstånd, utgör underlag för val av terapi. Det är viktigt att vedertagna klassificeringssystem används vid utredningen för att kunna grunda beslut om behandling för den enskilda patienten på tidigare erfarenhet och för att samla ny kunskap.

Om man efter utredning finner att strålbehandling är indicerad kan denna ges antingen som enda behandlingsmetod eller i kombination med kirurgi och/eller cytostatikabehandling på ett standardiserat sätt, t ex enligt ett vårdprogram. Syftet med behandlingen är antingen *kurativt* eller *palliativt*. Kurativt syftande behandling kräver i regel en högre stråldos till behandlingsområdet, vilket kan medföra högre dos till omgivande normalvävnad med åtföljande risk för biverkningar. Den palliativt syftande behandlingen avser endast att lindra symtom och man bör mot den bakgrunden vara restriktiv med att acceptera en behandling som kan ge biverkningar.

### ***Steg 2. Ordination av strålbehandlingen***

Ordinationen av strålbehandlingen innebär att man definierar vilka anatomiska strukturer man vill behandla (CTV) och vilka friska vävnader man särskilt bör undvika att bestråla ("riskorgan"). Behandlingen kan avse såväl en påvisbar tumör (t ex vid strålbehandling före operation) som vävnader där tumörväxt inte direkt kan påvisas men där man kan anta förekomst av tumörceller (subklinisk sjukdom, t ex kliniskt negativa regionala lymfkörtlar). Den senare situationen gäller också efter till synes radikalt avlägsnad tumör, om man erfarenhetsmässigt vet att den ofta återkommer lokalt såvida inte strålbehandling ges mot operationsområdet. Flera målvolymner kan därför definieras för en enskild patient.

I ordinationen anges också vilka doser man önskar ge till respektive målvolym, med hur många behandlingar (fraktioner) dessa ska ges samt den totala behandlingstiden.

### ***Steg 3. Dosplanering***

För att definitionen av de olika målvolymerna skall bli så noggrann som möjligt krävs i regel kompletterande anatomisk information, vilken i dag oftast utgörs av en serie datortomografisnitt genom den aktuella kroppsdel, tagna med patienten i samma läge som under behandlingen. Den för behandlingen ansvariga läkaren ritar in gränserna för de olika målvolymerna och aktuella riskorgan. Detta görs i regel direkt i dosplaneringsdatorn.

I samarbete med den ansvariga fysikern diskuteras själva behandlingstekniken, dvs hur många strålfält som det kan vara lämpligt att använda och hur de ska placeras

geometriskt, varefter den resulterande dosfördelningen beräknas i datorn. Denna beräkning baseras på data som erhållits vid mätningar av strålfälten från de behandlingsapparater som finns vid avdelningen (Figur 3.1, 3a). Strålfälten måste mätas från varje apparat eftersom de skiljer sig åt även för apparater från samma tillverkare. Strålfälten förändras också med ålder och kondition hos utrustningen. Kvalitetssäkring är därför nödvändig.

Dosplaneringen innebär ett optimeringsarbete med en värdering av för- och nackdelar vid olika bestrålningsalternativ. Inom vissa gränser medför större strålfält och högre dos minskad risk för lokalrecidiv men ökad risk för biverkningar. Väljer man för snäva marginaler kan delar av tumören missas. Samtidigt måste man undvika bestrålning av en för stor volym och eventuella riskorgan där cancerceller inte påvisats.

Patientens läge under behandlingen måste kunna upprepas så exakt som möjligt vid samtliga behandlingar. Dock måste man räkna med vissa geometriska osäkerheter och variationer i genomförandet av en strålbehandlingsserie. Dessa osäkerheter inkluderas vid dosplaneringen i PTV. De kan minimeras genom användandet av speciella anordningar som fixerar patienten till behandlingsbordet, t ex individuellt tillpassade plastskal (Figur 3.1). En geometrisk precision om  $\pm 5$  mm och dos inom  $\pm 5$ –7 procent måste eftersträvas. Ibland fordras strålfält med oregelbunden form och speciella kollimatorer måste då användas.

#### ***Steg 4. Simulering av bestrålning***

När dosplaneringen är klar simuleras behandlingen med hjälp av en speciell röntgenapparat (simulator). Patienten med eventuella fixationsanordningar placeras i behandlingsläge på simulatorns brits. Röntgenbilder tas i de bestrålningsriktningar och med de fältstorlekar och fältformer som planerats för behandlingen. Eventuellt måste bestrålningsparametrarna (fältstorlek, fältform, bestrålningsriktning etc) korrigeras, vilket kan resultera i en modifierad dosplan och upprepad simulering. De slutgiltiga värdena på dessa parametrar överförs till behandlingsapparaten.

### ***Steg 5. Bestrålning***

Patienten med eventuella fixationsanordningar placeras på behandlingsapparatens brits i samma läge som vid simuleringen. Koordinaterna för patientens läge bestäms med hjälp av laserljus. Med ett ljusfält från apparatens bländare projicerat mot patienten ställs behandlingsfältet in. Den första behandlingen är mycket viktig eftersom samma uppläggning av patienten och inställning av apparaten ska upprepas vid följande behandlingar. Inställningen verifieras med speciell röntgenfilm eller ett detektorbilsystem som registrerar den strålning som passerar genom patienten. Man får då bilder som kan jämföras med dem som tagits vid simulatoren. Om inställningen är riktig kan uppgifter om vinklarna på behandlingsapparaten och patientbordet samt fältstorlekar lagras i en dator och användas som referens vid följande behandlingar ("check-and-confirm"-system, Figur 3.1, 5a).

Under behandlingsserien upprepas fältkontrollerna regelbundet med verifikationsfilmer eller detektorsystem. Dessutom utförs direkta dosmätningar med detektorer på eller i patienten (Figur 3.1, 5b). Detta minskar risken för fel vid doseringen och ökar noggrannheten.

Det är viktigt att patienten känner trygghet och är avslappnad i behandlingssituationen, eftersom detta underlättar en exakt reproducering av behandlingspositionen. För vissa patienter kan dock olika fixationsanordningar, t ex ansiktsmask, upplevas som besvärande. Vid själva bestrålningen, vilken i regel tar mindre än en minut, är patienten ensam i behandlingsrummet men har röstkontakt med personalen, som kan se patienten via TV-länk. (Figur 3.2)

### ***Steg 6. Uppföljning***

Efter avslutad behandling är det viktigt att patienten följs upp på ett kontrollerat sätt. Akuta strålnreaktioner uppträder i allmänhet redan under själva behandlingsperioden men når sitt maximum 1–2 månader efter avslutad behandling och kan då kräva medicinska åtgärder. Det primära resultatet av behandlingen i form av tumörläkning måste kunna verifieras. Eventuellt uppträdande senreaktioner måste bedömas med ingående kunskap om den använda bestrålningstekniken. Långtidsuppföljningen medger utvärdering av behandlingsresultat på 5 och 10 års sikt.

### ***Steg 7. Dokumentation och analys***

Alla steg i planeringen och genomförandet av strålbehandlingen och iakttagelser under uppföljningen måste dokumenteras. Detta är av avgörande betydelse för planering av eventuell ytterligare strålbehandling av patienten, om sådant behov skulle uppstå. En adekvat dokumentation är också en förutsättning för möjligheterna att kontinuerligt utvärdera och förbättra den egna behandlingstekniken, men också för att kunna utbyta erfarenheter med andra behandlingscentra.

### **Dos och fraktionering**

Absorberad dos vid strålbehandling anges i gray (Gy), vilket är ett mått på den energi som deponeras i vävnaden ( $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ ). Dosisnivån vid kurativt syftande strålbehandling bestäms till stor del av tumörens art. Vissa tumörformer är strålkänsliga och kräver en lägre dos, 30–40 Gy, för att kontrolleras. Måttligt strålkänsliga tumörer kräver högre dos, 50–60 Gy medan mera strålresistenta tumörer kan kräva doser i storleksordningen 70–80 Gy för att behandlas med framgång.

Det vanligaste sättet att fördela dosen över tid (fraktionera) är att ge en dos (fraktion) om 2 Gy per dag, 5 dagar i veckan. Vid en tumördos om 60 Gy innebär detta 30 behandlingar över en total behandlingstid om 6 veckor. Vid vissa tumörformer kan det vara av värde att ge andra typer av fraktionering: *hyperfraktionering*, vilket innebär en mindre stråldos per behandling två eller tre gånger per dag, vilket resulterar i en högre totaldos inom samma tidsram som konventionell fraktionering, eller *accelererad fraktionering*, vilket innebär flera strålbehandlingar per dag till en normal totaldos men under en kortare behandlingstid. Nackdelen är kraftigt ökade akuta strålreaktioner. Om fraktionsdosen ökas, t ex till 2,5 Gy dagligen, uppnås slutdosen med färre behandlingar och på kortare tid, men till priset av ökade sena biverkningar.

Denna så kallade *hypofraktionering* kan dock i vissa fall vara ändamålsenlig, framför allt vid palliativ behandling med ett fåtal fraktioner.

### **Strålreaktioner och biverkningar**

Joniserande strålning påverkar alla vävnader i kroppen. Vissa är mycket strålkänsliga och kallas därför "riskorgan". Dessa kan indelas i tre grupper beroende på effekten av biverkan: 1) fatal eller bestående svår morbiditet, 2) måttlig eller mild bestående morbiditet och 3) mild, övergående morbiditet utan bestående men. Vid planering av behandlingen måste dosen till sådana vävnader minimeras och i inget fall får toleransdosen överskridas. Exempel på riskorgan typ 1 är ryggmärg och typ 2 lunga och ögonlins.

Akuta vävnadsreaktioner ses oftast i slemhinnor med rodnad, svullnad, sårbildning och blödning. Patienten kan få svårt att äta om behandlingsområdet innefattar munhåla, svalg och/eller matstrupe. Vid bestrålning mot buken kan liknande reaktioner från tarmen uppstå. Andra reaktioner kan ses från lungorna, som kan drabbas av s k strålpneumonit (specifik strålreaktion i lungvävnad). Akuta strålreaktioner uppträder i allmänhet efter 2–3 veckors behandling och når sitt maximum vid eller några veckor efter behandlingens avslutande för att därefter klinga av, men tidsförloppet kan variera något beroende på fraktionering och vilken typ av vävnad som bestrålats.

Sena strålreaktioner kan uppträda från ett halvår till flera decennier efter avslutad behandling. Bestrålad vävnad förlorar sin elasticitet vilket kan leda till stramhet och ärrbildning. Blodkärl kan bli sköra och lättblödande samt uppvisa ökad åderförkalkning. Har spottkörtlarna varit inkluderade i behandlingsområdet kan de sluta fungera med muntorrhet och ökad kariesrisk som följd. Katarakt (linsgrumling) uppstår om linsen fått en hög stråldos. Lungfibros (bindvävsomvandling av lungorna) kan ses som slutresultat av pneumonit.

Bestrålning mot hjärtat kan öka risken för skador på kranskärnen. En av de allvarligaste biverkningarna är tvärsnittslesion av ryggmärgen om toleransdosen överskrids. En annan allvarlig sen effekt är ökad risk för sekundär malignitet i det bestrålade området, men sådana sekundära tumörer är dock ovanliga.

Ordination och planering av strålbehandling innebär alltid en avvägning mellan önskad effekt på tumören och risken för biverkningar. Även om vissa biverkningar är ofrånkomliga vid kurativt syftande behandling kan allvarliga biverkningar typ tvärsnittslesion av ryggmärgen aldrig accepteras. Därför är det viktigt att utnyttja alla möjligheter till förbättrad dosplanering och strålbehandlingsteknik för att optimera behandlingen och öka TCP/NTCP-kvoten (se Kapitel 8).

### **Krav på utrustning för strålbehandling och kvalitetssäkring**

En strålbehandlingsavdelning bör förfoga över den nödvändiga utrustningen för att planera, simulera och genomföra behandling av varje enskild patient. För att medge optimal behandling bör olika strålkvaliteter finnas tillgängliga, t ex röntgenutrustning som kan ge lågenergetisk ( $\leq 60$  kV) röntgenstrålning för behandling av ytliga tumörer, och elektronacceleratorer för att åstadkomma foton- och elektronstrålning med olika energier upp till 20 M(e)V. Elektronstrålning används då en jämn dos ned till ett visst djup och därefter snabbt dosfall önskas, medan fotonstrålning används för medeldjupt och djupt liggande tumörer (Figur 3.3).

Utrustning för strålbehandling har blivit alltmera sofistikerad på senare tid. Därför är det viktigt att ha tillgång till olika experter, t ex i radiofysik, för att kunna utnyttja den på ett optimalt sätt. Kvalitetssäkring är utomordentligt viktig



i de olika stegen genom hela processen, både för att minska risken för felaktig behandling och för att öka kvaliteten på vården av den enskilde patienten.

### **”Konform” och stereotaktisk behandling**

Tidiga försök att ”koncentrera” stråldosen till tumören och minimera dosen till omgivande frisk vävnad och riskorgan innefattade pendel- eller rotationsbestrålning. Vid bestrålning med stationära strålar, användes standardiserade blyblock eller individuellt utskurna bländare för att avgränsa strålfältet. Denna metod är emellertid tidskrävande och utsätter personalen för hög belastning vid hanterandet av blyblocken.

Idag kan strålfältet förändras så att det nära överensstämmer med konturen på targetvolymen med hjälp av en s k flerbladskollimator på behandlingsmaskinen, bestående av ett stort antal tjocka skivor som kan justeras individuellt för att forma strålfältet. Om sådana individuellt avskärmade strålar riktas mot targetområden från olika håll men i regel i samma plan, antingen genom ett flertal stationära strålar eller under rörelse (dynamisk behandling), är det möjligt att uppnå den önskade samstämmigheten mellan den behandlade vävnadsvolymen och targetvolymen. För att åstadkomma detta krävs ett dosplaneringssystem som kan producera en ”beams eye view” (behandlingsområdet sett från apparatens fokus) av targetvolymen för varje strålriktning, samt datorkontroll av inställningen av de enskilda skivorna i kollimatoren och av behandlingsmaskinen. Konform behandling kan idag betraktas som en standardbehandlingsteknik.

En stereotaktisk metod för att strålbehandla små tumörer och kärlmissbildningar i hjärnan med hög precision utvecklades i Sverige under 60-talet av Leksell. En särskild apparat – gammakniven – konstruerades för ändamålet, innehållande cirka 200 kobolt-60-källor fördelade över en halv sfär, var och en noggrant

inriktad mot sfärens centrum. Patienten fixeras med geometrisk precision på behandlingsbordet, vilket är placerat i sfären på så sätt att targetvolymen i patientens huvud sammanfaller med den samlade strålningen från de olika strålkällorna. Vanligen ges en eller ett fåtal behandlingar med höga doser. Omkring 100 patienter behandlas årligen med denna metod [9].

Sådan stereotaktisk strålbehandling kan utnyttjas även vid större tumörvolymmer genom att man använder många strålar, med infallsvinkel från många olika håll med högenergetiska fotoner från en lineäraccelerator. Tekniken kräver tredimensionell dosplanering, speciella fixationsanordningar och en datortomografikontrollerad patientpositionering. På senare tid har denna stereotaktiska teknik använts för palliativ behandling av levermetastaser.

### **Intraoperativ radioterapi (IORT)**

Intraoperativ radioterapi – IORT – är en tilläggsbehandling med bestrålning under det operativa ingreppet i avsikt att öka lokal tumörkontroll. Genom att man under det kirurgiska ingreppet kan identifiera områden med ökad risk för tumörrecidiv och samtidigt ha möjlighet att skydda normal vävnad kan det terapeutiska index av sedvanlig kirurgi och extern strålbehandling ökas. En specialkonstruerad kollimator (en tubformad bländarordning) placeras direkt över targetvolymen i det öppna operationsområdet, och tumören bestrålas därefter med en enda, hög dos. Tekniken kräver en komplett operationssal i anslutning till strålbehandlingsrummet. IORT kan också användas i kombination med hypertermi och/eller stråleffektmodifierande substanser.

Tre centra har utrustning för IORT, men endast två är aktiva. Det tycks vara en nedåtgående trend för användning av denna behandlingsmetod och 20 patienter behandlades år 2001. För en kritisk granskning av litteraturen angående IORT hänvisas läsaren till detta kapitelns Appendix.

### **Totalkroppsbestrålning (Total Body Irradiation, TBI)**

Totalkroppsbestrålning i kombination med högdoskemoterapi och autolog (den egna) eller allogena (en släktings eller icke besläktad givares)

benmärgstransplantat används för att behandla olika maligniteter i de hematopoetiska (blodbildande) och lymfatiska systemen. TBI har en direkt avdödande effekt på maligna celler, ger en kraftig nedtryckning av immunförsvaret, motverkar graft-versus-host-reaktioner (implanterad benmärg reagerar mot mottagaren) och skapar utrymme i mottagarens benmärg, vilket befämjar tillväxten av benmärgsceller från givaren.

TBI är en komplex behandlingsmetod och dosimetri med hög precision är av yttersta vikt. Någon standardiserad metod för helkroppsbestrålning finns inte, och de flesta centra har utvecklat sin egen teknik. Apparatinställning och patientläge varierar. Bestrålningen ges ofta med en enda stråle med långt bestrålningsavstånd (t ex 4 m). Fraktionerad behandling (vanligen 2 Gy x 6) med låg dosrat (doshastighet) används eftersom den ger färre biverkningar och är mindre krävande för patienten, men å andra sidan är den mer resurskrävande än endosbehandling. Lungkomplikationer är den vanligaste orsaken till morbiditet och mortalitet, men kan undvikas genom användning av adekvat skärmning av lungorna. Andra bieffekter är blodproppsbildning i kärl och linsgrumling.

Cirka 60 patienter behandlas årligen med helkroppsbestrålning. En kritisk granskning av litteraturen rörande TBI återfinns i föregående SBU-rapport.

### **Totalhudsbestrålning med elektroner**

Denna teknik innebär bestrålning av hela hudytan och används vid behandling av T-cellslymfom och närbesläktade sjukdomar i huden. Genom att utnyttja elektroner med låg energi, vanligen 4–6 MeV och med långt bestrålningsavstånd är det möjligt att erhålla en ganska homogen dos ner till ungefär 10 mm djup, varefter dosen avtar snabbt. Tekniken är komplicerad, och inställningarna kräver speciella arrangemang. Endast ett fåtal patienter per år behandlas med denna teknik.

### **Radioterapi med protoner och neutroner**

Protonstrålningsprojektet vid Uppsala universitetssjukhus och The Svedberglaboratoriet har som mål att utveckla protonbestrålning för klinisk användning. På en mera regelbunden bas behandlas cirka 40 patienter årligen, huvuddelen för kärlmissbildningar i hjärnan [9].

Vid forskningsreaktorn i Studsvik pågår fas II-studier av boroneutroninfångningsterapi (eng BNCT, Boron Neutron Capture Therapy) av hjärntumörer sedan mars 2001, och 20 patienter behandlades under det första verksamhetsåret [10].

En beskrivning av fysikaliska och radiobiologiska karakteristika för dessa typer av strålning ges i Kapitel 8.

### **Brachyterapi**

Denna speciella form av strålbehandling innebär applikation av strålkällan intill eller inuti tumören: *intrakavitär behandling* om strålkällan placeras i en kroppshålighet, *interstitiell behandling* om strålkällan implanteras i tumörvävnaden, eller *ytapplikation* om strålkällan placeras externt men i kontakt med tumören. Brachyterapin gör det möjligt att ge en mycket hög dos till tumörvävnaden samtidigt som de omgivande friska vävnaderna endast erhåller

en låg dos. Behandlingen genomförs vanligen endast vid ett eller några få tillfällen. Kravet på precision vid applikation av strålkällorna är högt, och särskilda dosplaneringssystem erfordras. Dosfördelningen är inte lika homogen med brachyterapi som vid extern strålbehandling. Brachyterapi kan kombineras med extern strålbehandling.

Dosfördelningen runt strålkällan med tillhörande applikator karakteriseras av ett brant dosavtagande, beroende på radionuklidens emissionsspektrum och applikatorns konstruktion. Vanligen använda strålkällor för intrakavitär brachyterapi är kobolt-60, cesium-137 och iridium-192, vid interstitiell brachyterapi nålar eller trådar av iridium-192, och vid ytapplikation rutenium-106 och strontium-90 applikatorer (Tabell 3.1).

För att förbättra strålskyddet för personalen under införande av strålkällorna har den så kallade efterladdningstekniken utvecklats, vilken innebär att tomma applikatorer eller slangar placeras kirurgiskt i targetvolymen. Genom dessa kan de radioaktiva källorna snabbt införas och tas bort. Efterladdningen kan ske manuellt eller med hjälp av fjärrkontroll. I det senare fallet förbinds patienten (under hela behandlingstiden) med slangar till en behållare i vilken det radioaktiva materialet förvaras och dit det automatiskt förs tillbaka om personalen behöver se till patienten.

### **Gynekologisk intrakavitär brachyterapi**

Brachyterapi metoder har varit särskilt framgångsrika inom den Gynekologiska radioterapien. Stockholmsmetoden har varit i bruk i Sverige för behandling av livmoderhalscancer, och innebär att radiumkällor placerades i uterus och vagina under en relativt lång behandlingstid (oftast flera dagar). Liknande tekniker utvecklades i Paris och Manchester. Vid införandet av efterladdningstekniken modifierades behandlingen av livmoderhalscancer till antingen lågdosrat (LDR)

eller högdosratteknik. LDR definieras som 0,4 till 2,0 Gy/h. De klassiska Paris- och Manchestermetoderna ligger inom den nedre delen av intervallet och Stockholmsmetoden i den övre delen. Högdosrat (HDR) innebär 1–2 Gy/min och ges med 6–8 fraktioner istället för 1–2 fraktioner med LDR. Med införandet av efterladdningstekniken blev också de tidigare använda radiumkällorna ersatta med cesium-137, kobolt-60 och iridium-192.

För behandling av endometriecancer utvecklades Heymans packningsmetod, där livmoderkaviteten fylls med många små radiumkapslar (metoden finns illustrerad i tidigare rapport). Metoden används dock sällan idag. Profylaktisk vaginal behandling vid endometriecancer har också modifierats för efterladdningssystemet såväl LDR som HDR, och vaginalcylindrar (med cesium-137) används fortfarande för profylaktisk behandling av vissa patienter med endometriecancer.

Över 500 patienter behandlas årligen med intrakavitär brachyterapi för gynekologiska maligniteter.

### **Intrakavitär brachyterapi – andra indikationer**

#### ***Bestrålning av preformerade eller kirurgiska hålrum***

Intrakavitär brachyterapi användes förr vid behandling av primärtumörer i huvud-halsregionen. Som exempel kan nämnas radiumdosa som placerades i nasofarynx (näs- svalgrummet) som en lokal tilläggsbehandling i kombination med extern strålbehandling. Radiumkapslar kunde också placeras i operationsområdet efter t ex maxillektomi (operation av bihålan) för att minska risken för lokalt tumörrecidiv. Dessa behandlingsformer utmönstrades på 1960-talet, men behandling av näs- och svalgrummet har återupptagits med HDR-efterladdningsteknik.

### ***Endoluminal terapi***

Endoluminal behandling används för att minska tumörväxt som förtränger t ex matstrupen, luftrören, gallgångarna eller, hos män, urinröret. Bestrålning sker med efterladdningsteknik via en applikator placerad i organets lumen (kärlöppning). Behandlingen har en klart palliativ inriktning och årligen behandlas cirka 50 patienter med denna metod. Antalet kan dock förväntas öka i framtiden.

### **Interstitiell brachyterapi**

Interstitiell brachyterapi av lokaliserade solida tumörer innebär införande av radioaktivt material i själva tumören. Tekniken har ofta dosimetriska och radiobiologiska fördelar. Behandlingstiden kan variera från åtskilliga dagar med en behandling med lågdosrat till minuter eller mindre med upprepade behandlingar vid högdosrat. Två huvudformer av interstitiell brachyterapi är i bruk:

- a) temporärt införande av en högdosrat-strålkälla med efterladdningsteknik och
- b) inläggning av permanenta lågdosrat-strålkällor i tumören. Båda teknikerna kan användas var för sig eller i kombination med extern strålbehandling.

### ***Temporär bestrålning***

Användningen av interstitiell brachyterapi vid behandling av tumörer i huvudhalsområdet och analkanalen är väl etablerad. Under senare år har dock denna metod utnyttjats i ringa omfattning i Sverige och extern strålbehandling i kombination med kirurgi har varit standardbehandlingen. Emellertid är interstitiell brachyterapi som enda behandlingsmetod eller i kombination med extern strålbehandling på väg att återinföras eftersom behandlingsresultaten, i experthänder, är överlägsna den vid kirurgi i kombination med extern strålbehandling. Till yttermera visso innebär moderna efterladdningssystem att de tidigare strålskyddsproblemen nu är minimerade.

År 2001 behandlades cirka 80 patienter med huvud-halstumörer med interstitiell brachyterapi. Figur 3.4.

Vid prostatacancer har interstitiell brachyterapi i kombination med extern strålbehandling inneburit möjlighet att utöka (eskalera) dosen till targetvolymen med fortsatt begränsade bieffekter från omgivande normal vävnad. Metoden har blivit intressant för behandling av tidigupptäckta tumörer och antalet patienter som behandlas ökar ständigt. År 2001 blev nästan 500 patienter behandlade med denna metod [11].

Interstitiell brachyterapi som tilläggsbehandling mot operationsärrer vid postoperativ strålbehandling efter bröstbevarande kirurgi är en allmänt använd behandlingsform i många länder, men den har ej blivit införd i Sverige.

#### ***Permanent implantat***

Vid denna behandling används kortlivade radionuklider såsom paladium-103, jod-125 eller guld-198 inkapslat i biologiskt inärt (reaktionsfritt) material som lämnas i tumörvävnaden efter applikationen. Metoden har nyligen tagits i kliniskt bruk vid tidig lokaliserad prostatacancer. Initialt var resultaten sämre än vad som erhöles med extern strålbehandling. Under 1990-talet har brachyterapitekniken förbättrats med tredimensionell dosplanering och användning av ultraljud vid placeringen av de små strålkällorna i prostata. Antalet patienter som behandlas med denna metod kan för närvarande uppskattas till 60 per år [11].

#### **Ytapplikation**

Bestrålning av ytliga tunna tumörförändringar med hjälp av en strålkälla som placeras i direkt kontakt med target gavs tidigt med hjälp av radiumnålar.



Behandling gavs då till hemangiom (blodkärlsmissbildningar i huden), keloider (förtjockad ärrbildning) och små hudtumörer. I ett senare skede användes mjuka plattor innehållande fosfor-32 för behandling av kapillära (tunna, ytliga blodkärlsmissbildningar) hemangiom. Dessa metoder har nu utmönstrats.

För närvarande ges ytapplikation vid behandling av ögontumörer, huvudsakligen melanom (pigmenttumör). Man använder då en ögonapplikator med böjd form för att passa ögats kurvatur och innehållande en betastrålande radionuklid med ett par millimeters räckvidd, vanligen strontium-90 eller rutenium-106. Ett 30-tal patienter behandlas årligen med denna metod.

### **Radiofarmakologisk behandling**

En idealisk behandlingssituation skulle vara att den tumör eller det organ som ska bestrålas på ett tillräckligt och selektivt sätt kunde ta upp en radioaktiv substans från blodbanan, s k metabolisk radioterapi. Så är fallet med radioaktivt jod, som koncentreras i sköldkörteln och i några typer av sköldkörteltumörer och som därför används för behandling av hyperthyreos (överfunktion av sköldkörteln) och utvalda fall av sköldkörtelcancer. Andra radionuklider med terapeutisk användning fastän mindre specifik, är fosfor-32 vid polycytemia vera (överproduktion av röda blodkroppar) och strontium-89 och samarium-153 vid skelettmetastaser.

### **Radioimmunoterapi**

Försök har gjorts att binda en radionuklid till antikroppar som är specifika för olika tumörer och därigenom kan bestråla tumörcellerna direkt. Metoden har visat sig vara framgångsrik i djurexperiment, och är nu föremål för utvärdering inom ramen för kliniska studier, t ex vid non-Hodgkin lymfom.

### **Intrapleural och intraperitoneal behandling**

Kolloidal (trögflytande) lösning av guld-198 eller yttrium-90 används vid palliativ behandling av malign vätskeansamling i lungsäck eller bukhåla och vid vissa ledförändringar, men har nu alltmera ersatts av lokal applikation av icke radioaktiva medikamenter.

Radiofarmakologisk behandling omfattades inte av kartläggningen av radioterapeutisk praxis i Sverige 2001. Enligt officiell statistik för år 2000, behandlades 3 500 patienter med denna behandlingsmetod, 2 590 med jod-131 för hyperthyreos och 154 för sköldkörtelcancer, 192 med strontium-89 och 148 med samarium-153 för skelettmetastaser, och 291 med fosfor-32 för polycytemi.

### **Kvalitetssäkring av radioterapi**

Radioterapi är ett teamarbete som bygger på nära samverkan mellan onkologer, radiofysiker och onkologsjuksköterskor. Olika system för kvalitetskontroll måste vara inbyggda i processen: regelbunden översyn av strålbehandlingsutrustningen samt kontroll av korrekt fältgeometri och dosemetri.

Att ge en korrekt stråldos kräver en hög grad av precision. Kraven på precisionsdosimetri har ökat med modern kurativt syftande strålbehandling. Några procents ökning eller minskning av dosnivån kan i vissa fall innebära skillnaden mellan framgångsrik behandling och misslyckande. En hög grad av precision fordras av den basala dosimetrin för olika typer av strålslag, liksom för tillämpad dosimetri för t ex dosplanering och in vivo dosmätning.

Enligt EU-direktiv 97/43 skall en klinisk audit (utvärdering) utföras i enlighet med nationella riktlinjer. Medlemsstaterna är därför skyldiga att anta dessa direktiv. Detaljerade nationella riktlinjer har dock ännu ej utarbetats i Sverige.

Sådana audits är viktiga för att undvika systematiska fel i den dos som ges till patienten. Jämförande dosmätningar är viktiga, såväl för att undvika olyckshändelser som för att påvisa skillnader inom en klinik och mellan olika kliniker. Sådana mätningar bör vara en integrerad del av kontrollproceduren.

International Atomic Energy Agency (IAEA) har sammanställt information om 92 olyckshändelser [3]. Flertalet av dessa händelser skulle kunna ha undvikits om ett välfungerande kontrollsystem hade varit i bruk.

Ett program för dosimetrikontroll har introducerats av European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO). Dosimetrar (utrustning som mäter strålning) exponeras under definierade förhållanden vid olika kliniker och avläses därefter vid ett centralt laboratorium. Omkring 400 av de 800 radioterapeutiska klinikerna i Europa deltar redan. I omkring 6 procent av de strålfält som kontrollerats har avvikelser på mer än 5 procent kunnat verifieras [8].

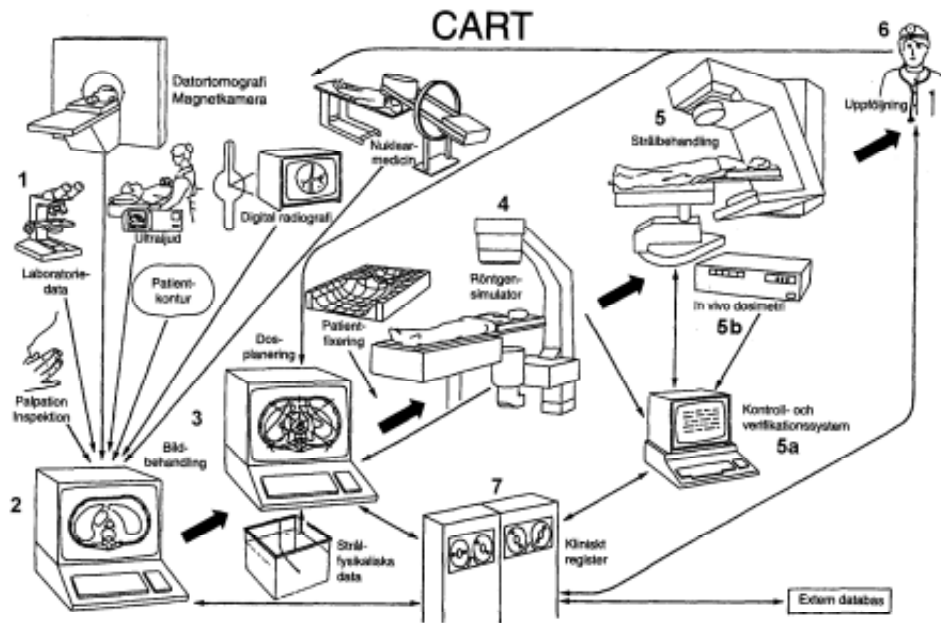
En kliniks kvalitetssäkringssystem ska inkludera någon form av dubbelkontroll. Idag beräknas vanligen antalet monitorenheter (inställning av bestrålningsdoser) av dosplaneringsdatoren men avvikelser kan förekomma. Det är därför nödvändigt att göra manuella kontrollberäkningar. En metod för sådana beräkningar har utvecklats av en arbetsgrupp inom ESTRO [2]. In vivo dosmätningar skall också ingå i dubbelkontrollen.

En mycket väsentlig aspekt på kvalitetssäkringen är exakt dokumentation av given behandling. Några viktiga skäl för detta kan anges:

- a) för att medge rekonstruktion av given behandling om patienten är i behov av upprepad behandling till samma target eller behandling mot ett angränsande target;

- b) för att ge förutsättningar för strålterapeuten att upprätthålla en konsistent behandlingspolicy och att förbättra den i ljuset av vunnit erfarenhet;
- c) för att klinikens behandlingsresultat på ett meningsfullt sätt ska kunna jämföras med resultat från andra centra – av särskild betydelse i multicenterstudier.

International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) har publicerat en serie rapporter med rekommendationer angående ordination, dokumentation och rapportering vid olika former av radioterapi [4-7]. Dessa rekommendationer bör implementeras i den kliniska rutinen.



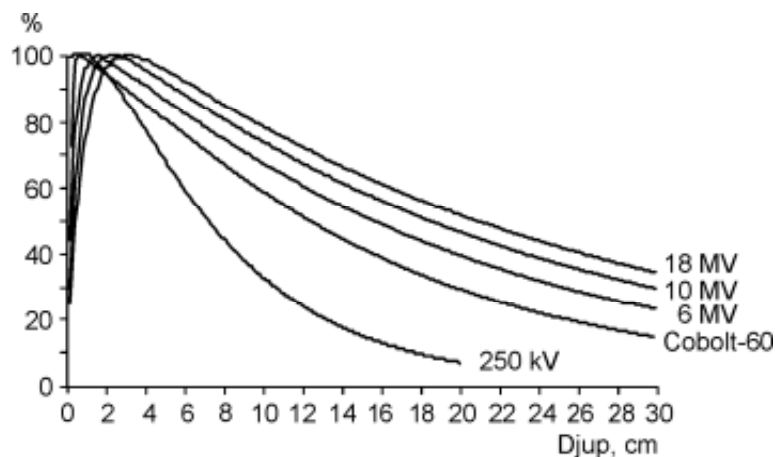
**Figur 3.1.** Översikt över hela proceduren vid extern radioterapi. En klassisk - men fortfarande giltig - illustration hämtad från CART (Computer Aided RadioTherapy), ett nordiskt R&D projekt under 1980-talet [1]. Siffrorna markerar de olika stegen i processen som beskrivs i texten.



**Figur 3.2.** Extern strålbehandling med lineäraccelerator. Patienten ligger på rygg med armarna uppsträckta över huvudet. Onkologisjuksköterskorna justerar britsen på behandlingsbordet så att ljusstrålar från behandlingsapparatens bländare ska sammanfalla med markeringar på patientens hud. (Foto: Roger Lundholm, Foto-AV, Universitetssjukhuset, Lund).

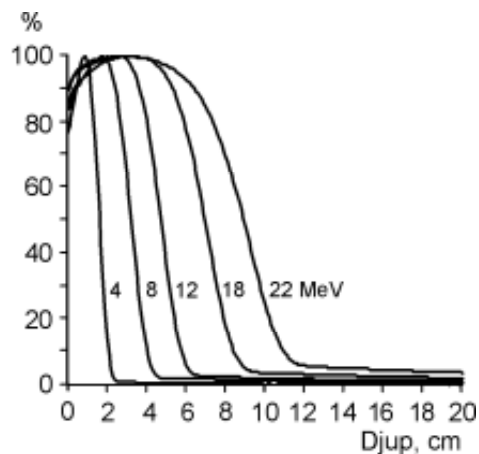
### a) Fotoner

Fältstorlek 10 \_ 10 cm<sup>2</sup>, SSD 100 cm (250 kV 50 cm)

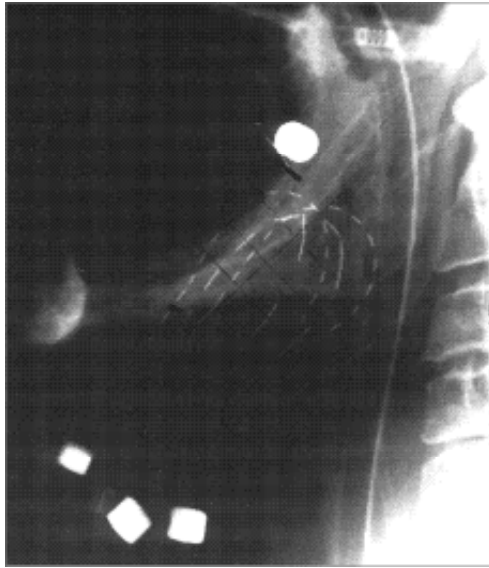


### b) Elektroner

Fältstorlek 20 \_ 20 cm<sup>2</sup>, SSD 100 cm



**Figur 3.3.** Absorberad dos som en funktion av djupet under ingångsytan (=huden) för a) fotonstrålning och b) elektronstrålning med olika energier. I nästan ett halvt sekel var röntgenstrålning upp till 250 kV den enda tillgängliga strålkvaliteten för extern strålbehandling. Dess dosmaximum låg vid ytan, och dosen reducerades till hälften redan vid 5 cm djup. Med kobolt-60 uppnås maximumdos 0,5 cm under hudytan ("hudsparande effekt") och 50% -dosen vid 10 cm djup (beroende på avståndet mellan strålkälla och hudyta). Med ökande energi förskjuts maximumdosen och 50%-dosen allt djupare. Elektroner uppvisar ett annorlunda absorptionsmönster; de har ett relativt flatt maximum, beroende på energin, och därefter ett snabbt dosfall. (Med benäget bistånd av docent Per Nilsson, Radiofysik, Universitetssjukhuset i Lund).



**Figur 3.4.** *Interstitiell brachyterapi av en patient med cancer i tungbasen. Röntgenbild tagen efter inläggning av tre sk loopar, dvs tunna plastslangar som dras parallellt genom tumörområdet. För att kunna kontrollera läget av dessa loopar och därigenom också medge en dosberäkning har looparna fyllts med icke radioaktivt material så att de kan framträda på röntgenbilden. (Med benäget bistånd av docent Claes Mercke, Jubileumskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg).*



## Referenser

1. CART - Computer Aided RadioThery. Presentation of an integrated information system for radiotherapy. Report of the pre-study phase 1984-03-15. Nordforsks publikationsserie 1984:1.
2. Dutreix A, Bjärngard BE, Bridier A, Mijnheer B, Show JE, and Svensson H. Monitor Unit Calculation for High Energy Photon Beams. Booklet No. 3. ESTRO 1997, p.1-151.
3. IAEA Safety Reports Series No. 17: Lessons learned from accidental exposures in radiotherapy, IAEA, Vienna 2000, p.1-93,.
4. ICRU Report 38: Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in Gynecology. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington 1985.
5. ICRU Report 50: Recommendations for Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington 1993.
6. ICRU Report 58: Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington 1997.
7. ICRU Report 62: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, Washington 1999.
8. Perreira IH, Dutreix A, Bridier A, Marre D, Chavaudra J, and Svensson H. Radiotherapy Dosimetry Audit: A European Programme to Improve Quality and Safety in Radiation Treatments. in Radiological Protection of Patients in Diagnostic and Interventional Radiology, Nuclear Medicine and Radiotherapy. IAEA, Vienna 2001 p.309-330
9. SBU Alert: Stereotaktisk strålkirurgi vid medfödda missbildningar av blodkärl i hjärnan. SBU 2001-10-02.
10. SBU Alert: BNCT – Strålbehandling med neutroner vid hjärntumör. SBU 2001-09-25.
11. SBU Alert: Brachytherapy for Prostate Cancer. SBU 2000-06-07.

**Tabell 3.1.** Egenskaper hos några radionuklider använda inom radioterapi.

Radionuklid	Symbol	Halverings- tid	Energi (MeV)	Källans form	Klinisk användning
<i>Obsoleta slutna strålkällor av historisk betydelse</i>					
Radium-226	<sup>226</sup> Ra	1 620 år	$\gamma$ 0,83 (avg)	Kapslar och nålar Inkapslad källa	LDR interstitiellt: läpp, tunga LDR intrakavitärt: Gynekologisk ca, nasopharynx Teleterapi
Radon-222	<sup>222</sup> Rn	3,8 dagar	$\gamma$ 0,83 (avg)	Gas inkapslad i cylinder av guld	Permanent interstitiellt Temporär applikator: ögontumörer
<i>Slutna strålkällor i aktuellt bruk</i>					
Cesium-137	<sup>137</sup> Cs	30 år	$\gamma$ 0,66	Kapslar och nålar Inkapslad källa Metalltråd	LDR interstitiellt och intrakavitärt Teleterapi LDR temporärt interstitiellt
Fosfor-32	<sup>32</sup> P	14,3 dagar	$\beta_{\max}$ 1,71	Plattor	Ytapplikation: Kapillärt hemangiom
Guld-198	<sup>198</sup> Au	2,7 dagar	$\beta$ 0,31 (avg) $\gamma$ 0,41	”Frön” (eng. seeds)	Permanent interstitiellt: prostata
Jod-125	<sup>125</sup> I	60 dagar	$\gamma$ 0,028 (avg)	”Frön” (eng. seeds)	Permanent interstitiellt: prostata
Iridium-192	<sup>192</sup> Ir	73,8 dagar	$\gamma$ 0,397 (avg)	Metalltråd Inkapslad källa på kabel	LDR temporärt interstitiellt HDR interstitiellt och intrakavitärt
Kobolt-60	<sup>60</sup> Co	5,3 år	$\gamma$ 1,17 + 1,33	Inkapslade kulor Inkapslad källa	HDR intrakavitärt Teleterapi
Palladium-103	<sup>103</sup> Pd	17 dagar	$\beta$ 0,02	”Frön” (eng. seeds)	Permanent interstitiellt: prostata

Ruthenium-106	<sup>106</sup> Ru	370 dagar	$\beta_{\max}$ 0,04	Applikator	Ytapplikation: ögontumörer
Strontium-90	<sup>90</sup> Sr	28,6 år	$\beta_{\max}$ 0,55 + 2,28	Applikator	Ytapplikation: ögontumörer
Tantal-182	<sup>182</sup> Ta	115 dagar	$\beta \leq 0,5$ $\gamma$ 0,7 (avg)	Metalltråd i hårnålsform	Temporärt interstitiellt: urinblåsa
<b>Öppna strålkällor använda för radiofarmakologisk terapi</b>					
Fosfor-32	<sup>32</sup> P	14,3 dagar	$\beta_{\max}$ 1,71	Na <sub>2</sub> PO <sub>3</sub> lösning i.v. Kromfosfat-kolloid	Polycytemi, trombocytemi Intrakavitär instillation: kraniopharyngiom
Guld-198	<sup>198</sup> Au	2,7 dagar	$\beta$ 0,31 (avg) $\gamma$ 0,41	Kolloid	Intrakavitär instillation: pleuraexsudat, ascites
Indium-111	<sup>111</sup> In	2,8 dagar	$\gamma$ 0,16 (avg)	Oktreotid-komplex	Endokrina tumörer
Jod-131	<sup>131</sup> I	8,7 dagar	$\beta_{\max}$ 0,61 $\gamma$ 0,36	NaI lösning peroralt eller i.v. MIBG lösning Monoklonala antikroppar	Thyreoidacancer, hyperthyroidism Neuroblastom, phaeochromocytom Lymfom
Samarium-153	<sup>153</sup> Sm	46,8 timmar	$\beta_{\max}$ 0,81 $\gamma$ 0,06 (avg)	Lösning i.v.	Utbredda skelettmetastaser
Strontium-89	<sup>89</sup> Sr	50,6 dagar	$\beta_{\max}$ 1,5	SrCl <sub>2</sub> lösning i.v.	Utbredda skelettmetastaser
Yttrium-90	<sup>90</sup> Y	64 timmar	$\beta_{\max}$ 2,28	Kolloid Monoklonala antikroppar	Effusion i serösa kaviteter Lymfom

$\beta$  = beta-strålning,  $\gamma$  = gamma-strålning, avg = average, LDR= lågdosrat, HDR= högdosrat.

Bearbetad från: Williamson JF, Physics of brachytherapy. In: Perez CA, Brady LW, Eds. Principles and Practice of Radiation Oncology, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998.