

8. Utvecklingslinjer inom strålterapi

Sammanfattning och slutsatser

Detta kapitel är en uppdatering av Kapitel 10 i föregående SBU-rapport.

Följande slutsatser kan dras:

- Fortlöpande samlas kunskap om relationen mellan dos och effekt för olika tumörer och normalvävnader. Val av totaldos och dess uppdelning i fraktioner är av mycket stor betydelse för en framgångsrik behandling.
- Förbättrade behandlingsresultat kan förväntas med ytterligare optimerade fraktioneringsmönster.
- Strålkänsligheten hos tumören är beroende av tillgången på fritt syre i cellerna. Syreeffekten har studerats under lång tid och ny kunskap har erhållits, men det finns fortfarande ingen konsensus då det gäller metoder att undvika negativ inverkan vid behandling av syrefattiga tumörer.
- Utvecklingen av bildgivande diagnostik är snabb och allt bättre möjlighet ges att bestämma utbredningen av tumören och avgränsa riskorgan. Detta är också en förutsättning för avancerad dosplanering.
- Allt noggrannare behandlingar kan åstadkommas med användning av den avancerade datorteknik, som successivt blir tillgänglig inom strålterapi för beräkning av dosfördelningar, kontroll av acceleratoren och flerbladskollimatoren och för att reproducera patient-inställningen under en behandlingsserie. Optimerade dosplaner kan åstadkommas genom "invers" dosplanering och intensitetsmodulerad terapi (IMRT). Optimeringsalgoritmer baserade på biologiska data erhållna från kliniska utvärderingar väntas bli en del av framtida dosplanering.

- Nya genmarkörer kan tänkas få betydelse för bestämning av känsligheten hos tumör och normalvävnad. Detta bör kunna bidra till en mera individualiserad behandling.
- Nya typer av strålkällor kan väntas: protoner och lätta joner samt förbättrade strålfält (och substanser) för bor-neutron-infångnings-terapi (BNCT). Protonanläggningar med svepsystem och energimodulering ger utmärkta dosfördelningar. De resultat som rapporterats med koljonsterapi från Japan och Tyskland är lovande. En intressant möjlighet vid denna terapi är verifikation av dos och läge för den bestrålade volymen med PET-CT (positronemissionstomografi) kopplad till acceleratorm. Säkrare marginaler erhålles och behandlingsvolymen kan därvid begränsas. Mycket stora acceleratorer är nödvändiga för att accelerera koljonerna. Trots detta bör det vara möjligt att hålla kostnaderna på ungefär samma nivå som för annan avancerad strålterapi, eftersom mycket färre fraktioner behövs. Nya patientgrupper bör dessutom kunna behandlas.
- Ökade resurser är nödvändiga för att införa den redan i dag tillgängliga nya tekniken. Nya typer av partikelacceleratorer kräver stora investeringar och kommer att fordra ny struktur inom radioterapiverksamheten i Sverige.

Inledning

Strålterapi är för närvarande inne i en dynamisk process. Ny typ av bildgivande diagnostik (spiral CT, datortomografi, MRT, magnetisk resonanstomografi, MRI, PET, PET-CT etc) gör det möjligt att noggrannare bestämma tumörutbredningen och riskorganens geometri. Vid så kallad konform terapi utformas strålfälten med en flerbladskollimator (eng. MLC, Multi-Leaf Collimator) så att de nära

följer tumörutbredningen. Sådana kollimatorer infördes i slutet av 1980-talet och finns nu på alla radioterapiavdelningar. Ytterligare förbättrad dosfördelning kunde åstadkommas under 1990-talet genom intensitetsmodulerad behandling (IMRT), som baseras på användning av datorstyrd MLC. Inom varje strålfält varierar intensiteten så att dosfördelningen blir optimal. Ett tredimensionellt dosplaneringssystem samt datorstyrd behandling är en förutsättning för IMRT. Många av dessa diagnostiska hjälpmedel och behandlingsmetoder håller på att införas, men används ännu inte i den kliniska rutinen. Vi kan därför förvänta oss en fortsatt förbättrad terapi när dessa nya möjligheter har introducerats.

Parallellt med denna utveckling, som mycket baseras på ny och avancerad teknik, har mera information insamlats om responsen hos tumör och normalvävnad vid bestrålning med olika doser och fraktioneringar. Prover baserade på ny molekylärbiologi kan väntas ge information som gör det möjligt att individualisera behandlingen. Dosplanering med optimeringsfunktioner baserade på biologiska data kan förväntas få ökad användning. Protoner och lätta joner används i dag vid ett fåtal kliniker i världen och ger ytterligare möjligheter till förbättrad strålterapi. Utvecklingen är mycket snabb och kräver avsevärda resurser.

Kapitlet behandlar inte de förbättringar som eventuellt kan uppnås vid en kombination av olika behandlingstyper, t ex kirurgi + strålterapi, kemoterapi + strålterapi eller användning av olika känslighetshöjande eller skyddande substanser vid radioterapi.

Fraktionerings- och dosvolymseffekter

Bakgrund: Från Strandqvist och Ellis (NSD, CRE) till den linjära kvadratiska (LQ) modellen

En studie från 1944 [54] var först att presentera ett matematiskt samband mellan den totala behandlingstiden och responsen på normalvävnad och tumör vid olika dosnivåer. Han plottade dosvärdena för recidiv och ej recidiv samt komplikation och ej komplikation som funktion av totala behandlingstiden för patienter med basalcells- eller skivepitelcancer (olika former av hudcancer). Ellis bearbetade dessa data och inkluderade också antalet fraktioner givna under behandlingstiden. En faktor NSD (Nominal Standard Dose) i Ellis ekvation användes som ett mått på en "effektiv dos". Räknereglerna för bestämning av denna "dos" utvecklades av olika forskare bl a av Kirk (CRE, Cumulative Radiation Effect). Med tiden insåg man att denna formel, ofta använd utanför sitt giltighetsområde för olika vävnader, underskattade sena biverkningar, särskilt vid höga fraktionsdoser.

Inom radiobiologin utförs ofta experiment för att bestämma cellöverlevnaden vid olika dosnivåer. Härvid erhålles ett "linjärt-kvadratisk" (LQ) samband mellan överlevnad och dos inom dosområdet mellan ca 1,5–4 Gy (se figur 8.1):

$$P(\text{survival}) = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad (\text{eq. 1})$$

där d är dos per fraktion i gray, α och β parametrar som erhålles vid anpassning till experimentella data från överlevnadskurvan.

För tätjoniserande strålning (høgt LET, Linear Energy Transfer) är $\alpha \approx 0$, exempelvis joner i slutet av sin räckvidd i vävnad, medan $\alpha > 0$ för elektron- och fotonstrålning (lågt LET). Flera olika tolkningar har skett för att förklara LQ-formen hos kurvorna [11,32]. Senare modeller baseras alla på en DNA-skadmodell [12,16,45,56].

LQ-modellen är i dag ett användbart verktyg då det gäller att uppskatta effekten på tumören jämfört med den för normalvävnad bl a vid förändring av fraktioneringsschemat [3,22]. En biologiskt viktad dos,

D_{BED} (förkortning från Fowler [22]: Biologiskt Effektiv Dos) kan enkelt beräknas om totaldosen D , dosen per fraktion d och kvoten α/β är kända. I ett biologiskt system kompenseras viss förlust av celler vid bestrålning genom en ökad celledelning. Detta sker först efter en viss tid, T_k , efter behandlingsstarten [18,21,43,60]. Dosen d krävs för att kompensera för den cellökning som en extra behandlingsdag ger. Om totala behandlingstiden antas vara T dygn erhålles:

$$D_{BED} = D(1 + d/\alpha/\beta) \alpha(T - T_k) \quad (\text{eq. 2})$$

Värden på α/β för olika ändpunkter för normalvävnads- och tumörrespons har sammanställts [29]. En studie från 1988 [66] publicerade en sammanställning av data för skivepitelcancer (huvud-halstumörer) som indikerade T_k -värden på ca 20 dygn. Värden på α/β faller ofta inom området 0,5_0,8 Gy [59]. Dessa data är något osäkra men förbättrad information kan förväntas.

Beräkning av D_{BED} ger viktig information vid en modifiering av fraktioneringen. Försiktighet fordras då avvikelserna är stora från den etablerade fraktioneringsstandarden.

Cellöverlevnadskurvor; senaste utvecklingen

En studie från 1986 [28] fann att små doser från fotonstrålning skadar mushud effektivare än vad som framräknats vid användning av LQ-modellen. Hyperkänslighet vid doser under 0,5–1 Gy (dvs i relation till värden framräknade med LQ-ekvationen och baserade på experimentella data från högre doser) har också rapporterats för flera cellinjer (Figur 8.1). Denna effekt är speciellt tydlig vid cellinjer som har markanta skuldror [36], som exempelvis sent reagerande normalvävnad. Det finns också kliniska belegg för hyperkänslighet vid radioterapi [61]. Förklaringen verkar vara att en reparationsmekanism stimuleras vid höga men inte vid låga doser [37,68].

Normalvävnads- och tumörresponsen utgör ett potentiellt problem när LQ-modellen används för uppskattning av effekten vid dosnivåer under ca 1 Gy per fraktion. Detta gäller speciellt när hyperfraktionering används (låga doser per fraktion, ofta med korta tidsintervall mellan fraktionerna) eller när stora volymer normalvävnad bestrålas. Detta sker ofta vid IMRT. Effekten underskattas då med eq. 1, se Figur 8.1.

Dos-responsrelation; kliniska data

Olika vävnader visar stora skillnader i strålkänslighet, både för akut och sen biverkan. Sannolikheten för en viss biverkan ökar med dosen och följer en sigmoidal (\approx S-formad) kurva. Liknande kurvor erhålles också

för lokalkontroll av tumören som funktion av dosen. Dessa kurvor benämnes dos-responskurvor (Figur 8.2).

Kliniska material inkluderar ofta endast effekten vid några få dosnivåer. Olika statistiska modeller har använts för att uppskatta hela kurvan från dessa data. En relativt linjär relation mellan dos och effekt erhålles mellan omkring 20 till 70 procent effektnivå. Om Poisson-modellen används är kurvans brantaste del vid 37 procent nivån. En användbar parameter för att beskriva dos-responskurvan är den normaliserade dosgradienten, γ , definierad från:

$$\gamma = D \frac{dP/dD}{P} \quad (\text{eq. 3})$$

där D är dosen, dP ökningen av sannolikheten för en viss effekt om dosen ökas med dD , se Figur 8.2 [6]; en dosökning av 1 procent kommer således att öka lokalkontrollen med γ procent. Om inget annat anges mäts γ vid dos-responskurvans brantaste del.

Värden på γ har bestämts både för kontroll av olika tumörer och för biverkningar [72]. För vissa väl definierade tumörstadier, där tumörstorleken är relativt lika mellan patienter, har höga γ -värden bestämts, mellan ca 2,5 till 4 [72]. En förutsättning för att höga värden skall erhållas från kliniska material är hög precision i dosimetri och likartat fraktioneringsschema inom patientgruppen. Korrektion för olika scheman kan göras genom att uttrycka dosen i D_{BED} .

Absoluta dosvärdet för en viss effektnivå kan variera mellan olika kliniker beroende på lokala variationer vid fraktionering, dos-rapportering och använda volymmarginaler vid bestrålning. Det har emellertid visats

att D_{50} (dvs dosvärdet för 50 procent effekt) varierar obetydligt mellan olika centra om ett väldefinierat tumörstadium studeras och om den biologiskt viktade dosen används dvs $D_{BED,50}$. För larynx T₂- cancer erhöles $D_{BED,50} = 59,9 \pm 2,1$ Gy och $\sigma = 2,9 \pm 0,3$ dvs relativt små variationer mellan centra (osäkerheten given som $1/\sigma$) [71].

Mycket arbete fordras för att finna korrekta parametrar. Det är vidare avgörande att olika centra inför en strikt standardisering inom dosimetri, definiering av härdos och klassificering av tumörstadium och rapport av biverkningar.

Bestrålningens volym och biverkningar

Risken för svåra biverkningar på normalvävnad begränsar dosen till tumören. Det är därför viktigt att dos-responskurvan för olika effekter kan uppskattas. Toleransdosen har beräknats för flera typer av vävnad och vanligt bestrålningsmönster med dagliga härdoser på ca 2 Gy [20,63]. Dessa data ger ofta toleransdosen $TD_{5/5}$ som riktmärke, dvs dosen vid 5 procent biverkningar när patientdata studeras 5 år efter bestrålningen.

Doser som ger mer än 5 procent av patienterna allvarliga biverkningar undviks i allmänhet. Tyvärr kan detta betyda att 5 procent av patienterna kan begränsa dosen till de återstående 95 procent av patienterna och därvid minskar chansen till lokalkontroll av tumören. Det är därför viktigt att finna om det existerar subgrupper av patienter med hög strålkänslighet (exempelvis med ataxia telangiectasia, ärftlig nervsjukdom), som begränsar dosnivån. Genetiskt baserade prover kan eventuellt i framtiden få betydelse vid en individualisering av behandlingen.

Vid vissa typer av behandlingar kan allvarliga biverkningar komma mycket lång tid efter behandlingen och 5 år är inte tillräcklig observationstid. Detta har studier tydligt visat [26]. Under 34 år följdes 150 patienter som hade strålbehandlats efter mastectomi vid bröstcancer. Nya fall av neuropati, med domningar och värk i armen på den bestrålade sidan, inträdde mer än 20 år efter behandlingen. Frekvensen var tydligt dosberoende med ett högt α -värde: omkring fem vid observation efter 5 år [23]. Med en annorlunda fraktionering och/eller dosfördelning skulle dessa biverkningar ej uppkommit eller åtminstone minskat i antal och styrka, men informationen var inte tillgänglig i mitten av 1960-talet. Mera data är uppenbarligen av vikt särskilt vid nya typer av behandlingar där långtidsuppföljning saknas. Ett projekt under European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) har påbörjats för att registrera biverkningar. I en preliminär studie av ca 10 000 patienter från 10 centra fann man att 5–9 procent hade biverkningar av grad tre eller fyra [4]. Höga doser per fraktion eller kombinerad kemo- och strålterapi verkade vara orsaker till vissa av dessa komplikationer.

Förutom den biologiskt viktade dosen är storleken på den bestrålade volymen en viktig faktor för stråltoleransen. Den biologiska organisationen av en vävnad eller ett organ är avgörande för volymsfaktorn. En uppdelning av vävnaden i *funktionella subenheter*, som har seriell eller parallell struktur, kan förklara skillnader i volymsberoende [35,67]. Dos-responskurvor vid bestrålning av olika volymer har uppskattats med antagande av sådan substruktur. I allmänhet är det kliniska materialet osäkert för bestämning av olika faktorer använda i denna modell [72], men modern tredimensionell dosplanering med dos-volymhistogram, bör kunna användas för att ge förbättrade data.

Biologiska modeller för bestämning av optimal strålbehandling

LQ-modellen kan användas för att uppskatta sannolikheten för tumörkontroll (TCP, Tumour Control Probability) eller för normalvävnadskomplikation (NTCP, Normal Tissue Complication Probability). Data på dos-respons behövs därvid för varje organ och typ av tumör (dvs $D_{BED,50}$, α , β , and T_k). Hänsyn måste tagas till partiell bestrålning av ett organ och till korrekationer för hyperkänslighet vid låga doser per fraktion [37]. Om TCP och NTCP är kända kan sannolikheten för komplikationsfri behandling (P_+) uppskattas, se Figur 8.2. Den teoretiska bakgrunden har utvecklats i flera avhandlingar vid Karolinska sjukhuset [20,34,40]. Beräkningar av P_+ är av stort intresse, då det gäller att jämföra olika behandlingsmöjligheter, men den absoluta nivån är självklart osäker, eftersom endast begränsade kliniska data finns för att bestämma olika parametrar. Val av lämplig dosplan måste därför fortfarande i stor utsträckning baseras på den samlade erfarenheten hos behandlingsteamet, men "biologiska objektiva funktioner" bör få en viktig roll vid valet mellan olika tänkbara alternativ.

Syreeffekten

Bakgrund

Cellers dos-respons är mycket beroende på tillgången av fritt syre i synnerhet när bestrålning sker med låg-LETstrålning (fotoner, elektroner och protoner). Mekanismen anses vara att DNA-skador, orsakade av fria radikaler, fixeras då fritt syre är närvarande. "Syreförstärkningsfaktorn" (OER, Oxygen Enhancement Ratio), dvs kvoten mellan doserna under hypoxiska (syrefattiga) respektive väl syresatta betingelser för att uppnå en viss biologisk effekt, är i allmänhet 2,5–3,0 för låg-LETstrålning och 1,0–1,6 för hög-LETstrålning. Eftersom tumörer vanligtvis innehåller

hypoxiska delar utgör detta ett problem. Även ganska små tumörer kan innehålla dåligt syresatta celler.

Möjligheter att undvika syreeffekten – nya hypoteser

Den mest direkta metoden att reducera syreeffekten är att förse tumören med syre. Under 60- och 70-talen utfördes behandlingar med patienter i övertryckskammare med syre [15]. Vissa positiva resultat rapporterades, men metoden var komplicerad vid rutinterapi och det ansågs därför att kemiska medel för att motverka syreeffekten var en framkomligare väg. Omfattande arbete har utförts för att utveckla lämpliga substanser men det har varit svårt att uppnå tillräcklig koncentration i tumören [44]. Detta arbete fortsätter.

En möjlighet att reducera betydelsen av strålningsresistenta hypoxiska celler är att modifiera fraktioneringsschemat. Celler som överlever de första behandlingarna är i stor utsträckning hypoxiska, men dessa syresättes efterhand när tumören krymper. I de fyra klassiska R:n av stor betydelse för radioterapi från Withers 1975 ingår "reoxygnering"[65]. En förlängning av behandlingsserien är i detta avseende positiv. En annan möjlighet är att använda låga doser per fraktion [38]. Hyperfraktionering med doser på 0,5–1,0 Gy givna två till tre gånger per dag resulterar också i bättre effekt på syrefattiga celler [17] Tiden mellan behandlingarna bör dock vara minst 6 timmar för att tillåta den s k snabba reparationen som är viktig för normalvävnad [27].

I en studie från 1999 betonades, att även ett mycket litet antal hypoxiska celler fordrar en stor ökning av dosen för att ge lokalkontroll [19]. Denna dosnivå är ej möjlig att ge eftersom normalvävnaden är väl syresatt och

därför känslig. Författarna förklarar detta med hypotesen, att det finns två typer av hypoxiska celler, nämligen kroniskt och akut hypoxiska. Den första typen förväntas ha relativt hög strålkänslighet, eftersom dessa celler "svälter" och ej kan reparera skador, medan den senare typen är resistent mot strålning. I laboratorieexperiment bestäms OER i allmänhet med den senare typen av celler. Fortsatt forskning kommer att ge oss ny information inom detta område.

En effektiv möjlighet att undvika problemet med hypoxiska celler vore att använda hög-LETstrålning. Neutronstrålning kan användas men det är i allmänhet svårt att skapa en god dosfördelning, eftersom också stora volymer normalvävnad blir bestrålade. Med lätta joner kan hög dos och högt LET koncentreras till tumörhärden.

Bestrålningsteknik

Acceleratorutveckling

År 2001 användes 59 accelerators för strålbehandling i Sverige. Detta motsvarar ungefär 6,3 apparater per miljon invånare vilket kan jämföras med ungefär 10 per miljon i USA. Belastningen per apparat blir emellertid stor eftersom Sverige har en åldrad befolkning och därmed hög cancerincidens. 338 patienter behandlas i genomsnitt per år med varje accelerator (variation mellan olika avdelningar från 248 till 442). Nya metoder som hyperfraktionering (flera behandlingar per dag) och IMRT ställer ytterligare krav på resurser.

I SBU:s förra rapport beskrevs användningen av flerbladskollimatoren (MLC) som ett forskningsområde. Denna kollimator togs först i bruk i Umeå 1986 och hade tillverkats av svensk industri. Under andra delen av 1990-talet försågs de flesta typer av accelerators med MLC. Enligt

AAPM:s (Am. Ass. of Physicists in Med.) rapport Nr 72 är användningen av MLC en effektivare metod än avskärmning med block, eftersom inställningen av kollimatoren är datorstyrd [1]. Effektivitetsvinsten kan göra det möjligt att införa konform terapi trots knappa resurser.

Vid konform terapi är avsikten att skapa oregelbundna fältformer som anpassas till det kliniska targetområdet (CTV) med marginaler från varje bestrålningsriktning. Målet härvid är i allmänhet att täcka CTV med en homogen dos och undvika riskorgan. Planering, parametrar för bestrålning, verifikation och registrering kan ingå inom ett integrerat datanätsystem. Sådana system är under införande och kommer ytterligare att förbättra behandlingen och noggrannheten.

Intensitets- och energimodulerade strålfält

Inom konventionell strålbehandling används antingen homogena strålfält eller fält som modifierats med en metallkil. I allmänhet används bara tre till fyra sådana kilar. Under 1990-talet infördes utrustning som möjliggjorde flexibelt val av den så kallade kilvinkeln, men fortfarande med homogent fält längs den ena fältaxeln. Denna teknik finns nu vid våra radioterapicentra. En studie från 1988 [7] föreslog en teknik (IMRT) som förutsatte att dosen kunde varieras inom hela strålfältet vinkelrätt mot bestrålningsriktningen, se Figur 8.3. System för IMRT offereras nu av samtliga acceleratortillverkare [7]. Vid avancerad planering sätts vissa kriterier av dosplaneraren och datorprogrammet gör sedan optimering av strålriktning och intensitetsvariation inom varje fält. Detta benämnes "invers" dosplanering. IMRT har ännu inte införts rutinmässigt i Sverige beroende på bristande resurser.

En kombination av elektroner med olika energier, i vissa fall tillsammans med fotoner, ger utmärkta dosfördelningar vid bröstväggs- och huvud/halsbehandlingar. Elektronernas energier kan därvid väljas efter exempelvis bröstväggens tjocklek i olika delar av bestrålningsområdet, se Figur 8.4. Sådana behandlingar kan utföras om MLC:n har en lämplig design. Tyvärr är denna typ av MLC i dag endast tillgänglig vid racetrack mikrotronen, men kan komma även på lineäracceleratorer [31].

Vidareutveckling av behandlingsapparaterna pågår; exempelvis tomoterapi [42], och accelerators med svepta fotonstrålfält [55]. Avsikten är att möjliggöra IMRT på ett rationellt sätt.

Vissa av dessa nya tekniker är ganska komplicerade och kräver noggranna QA-metoder vilka bör kunna åstadkommas med datorbaserad teknik, men kräver särskild kompetens inom området vid terapiavdelningarna.

Dosplanering

Diagnostisk information

Förbättrad information från bildgivande diagnostik gör det möjligt att bestämma utsträckningen av tumörhärden med bättre noggrannhet. Överföringen av diagnostiska CT-bilder till dosplaneringsdatorm (eng. TPS) är i dag rutin. Den tredimensionella information som erhålles från spiral-CT är viktig för att avgränsa targetområdet. MR och CT och PET ger ofta kompletterande information och kombinationsmetoder (PET-CT, CT-SPECT, MR-PET etc) är därför attraktiva. Anatomisk och funktionell

information som därvid erhålles ökar ytterligare noggrannheten och kan eventuellt ge en uppskattning av tumörcellstätheten [33,49]. Bildgivande diagnostik med ultraljud är ytterligare ett område under utveckling.

Parallellt med förbättrad targetvolymbestämning kan genetiskt baserade prov (se ovan) bli aktuella vid terapivalet. Metoder för uppskattning av celltäthet och av akut och kronisk hypoxi bör ge ytterligare underlag för en individualiserad behandling [14].

Patientfixering och verifikation av dos- och strålgeometri

Utan en noggrann överföring av patientkoordinater från bildgivande media till behandlingsläget kan behandlingen misslyckas. En bra överföring av parametrar kan åstadkommas om samma typ av fixeringssystem finns vid diagnostik- och terapiutrustningar. Detta fordrar en viss samordning inom olika verksamheter eller att separat simulering sker på terapiavdelningen. Även med sådan koordinering kan det vara svårt att reproducera patientläget vid behandlingsapparaten.

Verifikationsfilmer, eller under senare år utvecklad elektronisk s.k. portal vision (EPID, Electronic Portal Imaging Device), vilka registrerar utgångsstrålningen bakom patienten kan då användas vid behandlingsapparaten för att avslöja variationer vid de dagliga behandlingarna. Problemet har dock varit att dålig kontrast mellan olika vävnader erhålles från bilder med fotoner från acceleratoren. Detektorerna och elektroniken till sådana system har successivt förbättrats så att det nu är möjligt att få en hygglig uppfattning om bestrålningsområdet. En intressant utveckling är att man med sådana system också kan erhålla en verifikation av dosen till patienten i olika delar av fältet [13]. Denna typ av verifikation är i synnerhet av stort intresse vid IMRT.

Rörelser kan inte undvikas vid bestrålning av vissa vävnader, exempelvis lunga. Behandlingsvolymen (PTV) sätts därför med marginaler. I vissa fall betyder detta att relativt stora volymer frisk vävnad bestrålas. För att undvika stora marginaler kan andningssynkroniserad bestrålning utföras. Detta åstadkommes med ett videokamerasystem som registrerar vertikala rörelser av bröstkorgen. Systemet styr bestrålningen så att denna endast sker under en specifik del av andningsfasen.

Den mest avancerade formen av verifikation och styrning av bestrålningen kan ske genom tredimensionell bildstyrd bestrålning. Detta innebär att en CT-bild skapas från accelerators fotoner, vilket kräver speciella detektorkedjor med god kontrast för dessa fotoner. Alternativet är en CT-röntgenutrustning inbyggd i acceleratoren. En sådan utrustning ger den bästa bildkvaliteten.

Från 2-D eller 3-D planering till invers planering med biologisk optimering

Vid konventionell planering bestäms dosfördelningen från ett antal kända homogena eller kilformade fält. Den beräknade fördelningen erhålles antingen i tvådimensionell eller tredimensionell form. Målet är i allmänhet att åstadkomma en homogen dosfördelning i PTV, som innefattar den påvisade tumören samt vissa marginaler för s k mikroskopisk spridning av tumörceller. Dessutom måste marginaler för organrörelser samt inställningsosäkerhet beaktas. Strikta regler för rapport av dosen och olika volymer och marginaler (ICRU, NACP) har utformats. Denna typ av planering baseras på "trial and error", och beskrivs som "forward planning". Vissa objektiva parametrar används i allmänhet vid valet mellan olika dosplaner, t ex dos-volymhistogram, men kvaliteten på den slutliga planen beror i stor utsträckning på

skickligheten hos planeraren. "Invers planering" utgår i stället från önskvärda kriterier som måste uppnås och datorn utför optimeringsarbetet. Vid IMRT bestämmer datorn därvid de bästa fältprofilerna [34,40].

Ytterligare ett steg vid optimeringen är att använda biologiska objektiva funktioner. Mjukvaror är under utveckling för detta men kliniska data som ingår i programmen är fortfarande ganska osäkra för bestämning av TCP, NTCP och $P_{0.01}$.

Kontroll av avancerade bestrålnings tekniker

Ny bildgivande diagnostik i kombination med nya former av bestrålning kan ytterligare förbättra terapin. I Figur 8.5 visas hur diagnostisk PET-CT ger information om tumörhärden och används för att planera en behandling med intensitetsmodulering (IMRT). PET-CT kopplad till acceleratoren (s k on-line) kan sedan användas för att bestämma vilken dos patienten verkligen fått. Sådana dosbestämningar har utförts vid terapi med koljoner [62], men kan också användas med fotoner som har hög energi, över ca 40 MV. I figuren demonstreras denna princip. Dosfördelningen bestämdes med PET-CT efter bestrålning med 50 MV av ett grislår [5]. Dosverifikation kan också väntas bli möjlig genom så kallat EPID-system som mäter exit-dosen i olika delar av fältet. Denna information bearbetas sedan, varvid dosfördelningen kan bestämmas och jämföras med den konventionella beräkningen.

Neutroner, protoner och lätta joner

Bakgrund

Konventionell strålning för radioterapi, dvs fotoner och elektroner, överför en energi (LET, Linear Energy Transfer) av i genomsnitt ca 0,2 eV/nm i vävnad. Tjockleken av en DNA-fiber är av storleksordningen 2 nm. Den genomsnittliga energiabsorptionen är därför endast omkring 0,4 eV i en fiber. Sannolikheten för att erhålla mer än en jonisation i den känsliga volymen av en cell är därför liten. Denna typ av strålning kallas sålunda låg-LETstrålning eller glest joniserande strålning. De fria radikaler som bildas i omgivningen av DNA-molekylen bidrar i stor utsträckning till den biologiska effekten och tillgången på fritt syre förstärker denna effekt.

Också protoner ger låg-LETstrålning, utom i slutet av räckvidden i vävnad. När den återstående räckvidden är mindre än 0,5 mm, i den s k Bragg-toppen, blir LET större än 10 eV/nm. Denna hög-LETdel är ej av betydelse för behandlingen, eftersom den utgör så liten del vid bestrålningen av tumören. Protoner används därför uteslutande beroende på att de kan ge en bra dosfördelning.

Dubbla eller multipla skador av DNA är vanliga när LET är större än 15-20 eV/nm. Denna strålning benämns hög-LET. Den radiobiologiska effekten (RBE) ökar per dosenheter med sådan strålning och kan vara 3-5 gånger större än med låg-LET. Indirekt effekt och tillgången på fritt syre är av mindre betydelse. Hög-LET strålning kan produceras av snabba neutroner och joner.

Neutroner frigör lågenergi-protoner i vävnad, vilket är anledningen till det höga LET-värdet. Dosfördelningen med n- utrustningar för terapi ger en relativ dosfördelning liknande den med kobolt-60, som i dag ej anses optimal. Vid neutronbehandling får därför, förutom tumören, också stor volym normalvävnad hög-LET bestrålning.

Strålfält med lätta joner med atomnummer (Z) mellan 2 och 6, dvs mellan alfapartiklar och koljoner, ger på små fantomdjup moderata LET-värden och höga i slutet av räckvidden. En utspridd Bragg-topp (SOBP, Spread Out Bragg Peak), som ger hög dos inom ett bestämt område, kan åstadkommas med speciella filter eller genom att göra bestrålningar med olika energier. En attraktiv möjlighet är att använda låg-LETstrålning på ytlig vävnad och hög-LET i härden inom SOBP. Effekten på tumören, belägen inom SOBP, kommer därför att vara större än på normalvävnad både beroende på att högre fysikalisk dos och högre RBE erhålles. Ytterligare en fördel är att även hypoxiska cancerceller är känsliga. Neutroner har tidigare använts ($Z = 10$) inom terapi, men dessa joner ger tyvärr också ganska högt LET i ytlig vävnad.

Erfarenhet med protoner, neutroner och lätta joner

Protoner

Protonbehandlingar har utförts sedan 1950-talet i Uppsala. Detta var ett pionjärarbete. Mellan 1957 och 1976 behandlades 73 patienter. Efter ett uppehåll accepterades patienter ånyo 1989 och sedan dess har ytterligare 320 behandlats (mars 2002). Nyligen infördes ett svepsystem. Med detta kan horisontella bestrålningar utföras med fältstorlekar upp till $30 \times 30 \text{ cm}^2$. Med svepsystemet kan IMRT utföras.

De flesta protoncentra har endast erfarenhet av horisontell bestrålning. 1998 fanns omkring 15 anläggningar i drift och samma antal var under konstruktion [46]. Totalt finns endast 6 gantry-monterade (anpassad för patientbestrålning) anläggningar i drift. Antalet protonbehandlade patienter till januari 2002 var 30 837 och mer än 3 000 behandlades under 2001.

Protoner har ingen biologisk fördel jämfört med fotoner eller elektroner, men ger för vissa fall en utmärkt dosfördelning. Moderna anläggningar med isocentriskt gantry (roterbar kring en bestämd axel) kan ytterligare förbättra fördelningen och är av speciellt värde då en tumör gränsar till ett riskorgan.

Neutroner

De första neutronbehandlingarna utfördes redan 1938, mer än 10 år tidigare än de första elektronbehandlingarna [53]. Den första behandlingsserien gav sena bestående skador och behandlingarna stoppades därför. En viktig orsak var bristande kunskap inom radiobiologi. Neutronterapi upptogs ånyo i slutet av 1960-talet, när RBE-värden var bättre kända. Då insåg man också betydelsen av hypoxiska tumörceller. Mer än 20 000 patienter har behandlats med neutroner.

Det finns kliniska belegg för att neutronbehandling ger fördelar vid spottkörtelcancer, cancer i näsans bihålor, mjukdelssarkom och prostatacancer [48]. Sub-optimala dosfördelningar med hög dos till normalvävnad har varit ett problem och endast några få anläggningar är därför i drift i dag.

Lätta joner

Neonjoner användes för strålterapi i Berkely, USA 1975–1993 och ca 400 patienter bestrålades. LET är inte optimalt för Ne eftersom energiöverföringen kan betraktas som hög redan vid små djup (mer än 25 eV/nm).

Koljoner har använts i Chiba, Japan sedan 1994 och i Darmstadt, Tyskland sedan 1997 och ca 1 300 respektive 100 patienter har behandlats. En andra anläggning har nyligen tagits i bruk i Hyogo/Japan och 50 patienter har behandlats (våren 2002). Hela verksamheten vid detta sjukhus kommer att baseras på strålterapi vid två proton- och tre koljonbunkrar som förses med strålning från en synkrotron (speciell typ av accelerator). En anläggning avsedd för kliniskt bruk är under konstruktion i Darmstadt-Heidelberg.

Resultaten från Japan och Tyskland har tydligen varit uppmuntrande, eftersom båda länderna nu uppför nya dedikerade koljonanläggningar trots de höga kostnaderna, mellan 80 och 110 milj. euro [2,9,23] beroende på antalet behandlingshuvuden. Kostnaden per patient blir dock rimlig jämfört med konventionell terapi eftersom ett mindre antal fraktioner fordras. I Chiba har fraktionerna vid lungcancer successivt minskats från 18 till 4, vilket skall jämföras med 30 fraktioner med fotoner. Patienter med andra tumörer har i allmänhet behandlats med 16 till 18 fraktioner, jämfört med 30 till 35 med fotoner.

Darmstadt-gruppen har använt PET i anslutning till terapiutrustningen för att verifiera dosen vid behandlingen. Positroner produceras när kol-12 joner bromsas och förlorar en eller två neutroner. En intressant möjlighet

är att ta en diagnostisk PET-CT före behandlingen och jämföra denna med en verifikation PET-CT från behandlingen [62].

Resultaten från Japan presenteras successivt i litteraturen. Uppmuntrande resultat har hittills erhållits vid strålbehandling av icke-småcellig lungcancer, levercancer, huvud-halscancer, melanom, skelett- och mjukdelssarkom och kordom (tumör i skallbasen) [9,57,58,69].

Organisation av terapi med protoner och lätta joner

Bristande lokalkontroll av primärtumören anses resultera i misslyckad behandling av omkring 18 procent av alla cancerpatienter [62], vilket skulle motsvara omkring 8 000 patienter per år i Sverige. En del av dessa borde kunna botas om förbättrad lokal behandling var tillgänglig t ex med joner. Investeringskostnaderna för en sådan anläggning är stora och ett europeiskt samarbete kan därför behövas.

I ett EU-sponsrat program, samordnat av ESTRO, utreds nu möjlig organisation av terapi med lätta joner i Europa. Nationella fonder finns i några länder för sådan terapi. Varje centrum planeras med flera behandlingsrum, som kommer att kunna användas för protoner eller lätta joner. För att öka antalet patienter kan vissa behandlingar ges som en så kallad boost och fullföljas med konventionell behandling med fotoner eller elektroner på hemmakliniken. En kombination av högt och lågt LET kan i vissa fall tänkas vara fördelaktig då både primärtumören och en eventuell mikroskopisk spridning utgör målområden.

BNCT- Boron Neutron Capture Therapy

Redan 1936 föreslogs i en studie [39] att neutroninfångning i bor-10 kunde användas för behandling av cancer. Patienterna kunde få en bor-10 märkt substans och därefter bestrålas med termiska neutroner. De termiska neutronerna reagerar med bor-10 och en α -partikel och en litium-jon bildas. Detta är hög-LETstrålning med mycket kort räckvidd. Om metoden skall vara framgångsrik fordras högt specifikt upptag av bor i tumören. Dessutom krävs att neutronstrålen inte ger en hög dos i ytliga vävnader. Epitermiska neutroner som nedbromsas till termiska i patienten är ett lämpligt val. Metoden används för maligna gliom (ungefär 500 fall/år).

BNCT-terapi användes redan under 1950-talet i kliniska studier, men resultatet var nedslående. Forskning fortsätter och förbättrade bor-föreningar och strålfält har utvecklats. Värdet av metoden studeras fortfarande och de första patienterna behandlades i Sverige 2001.

Värdet av förbättrad radioterapi

Förbättrad strålbehandling kan väntas ge bättre resultat både då det gäller lokalkontroll och minskning av sena effekter. Detta påstående kan vara kontroversiellt. Schultz argumenterade att ytterligare förbättringar av dosfördelningen troligen inte förbättrar resultaten [50,51]. Som exempel nämner han prostatacancer där han hävdar, att den mikroskopiska utbredningen inte kan bestämmas med någon i dag använd bildgivande diagnostik och att därför även de bästa metoder att behandla primärtumören kan vara fruktlösa. En randomiserad klinisk studie visar dock att en doseskalering från 70 till 78 Gy ökade "friheten från misslyckande" efter 6 år från 43 till 62 procent för gruppen patienter, som

före behandlingen hade PSA ≥ 10 ng/mL. Misslyckande definierades som en ökning av PSA vid tre på varandra följande uppföljningstillfällen. Blåskomplikationer av grad två var lika i de båda dosnivåerna medan grad två-komplikationer i ändtarmen var signifikant högre i 78 Gy-serien. Denna ökning uteblev om mindre än 25 procent av volymen av ändtarmen bestrålades med doser mellan 70 och 78 Gy. Denna typ av dosfördelning kan åstadkommas även med en hög härdos om en modern behandlingsteknik används [64].

Det finns dock inte avgörande bevis för att denna förbättring ökar överlevnaden men detta antydes dock i en fall-kontrollstudie [24]. Vid flera andra cancrar visar kliniska studier α -värden (se Figur 8.2), som klart indikerar att lokalkontrollen i allmänhet ökar med dosen, men en sådan höjning av dosen fordrar i allmänhet avancerad teknik, som begränsar bestrålningen av normalvävnad. Det är svårt att göra en bestämning av värdet av en förbättrad teknik men en uppskattning är viktig exempelvis vid investering i ny utrustning och en "kvalificerad gissning" görs därför här.

Tabell 8.1 innehåller en konservativ skattning av antalet patienter med olika typer av lokaliserade tumörer som kan tänkas ha nytta av en doseskalation för lokalkontroll. Det borde för flertalet behandlingar vara möjligt, att med bibehållen nivå av komplikationer, öka den biologiska effektiva dosen till härden med 5–10 procent om dosfördelningen och fraktioneringsmönstret optimerades. I Tabell 8.1 har 7 procent dosökning antagits.

I kliniska data erhålles ofta α -värden av 2–6 för de flesta tumörer [71,72]. Dessa värden är för dos-responskurvans brantaste del. Något lägre värden

erhålls vid de responsnivåer, som i allmänhet nås vid en behandling. Kliniska data ger emellertid något låga värden beroende på variationer mellan olika patienter i det undersökta materialet både inom dosimetri och fraktionering. Ett α -värde på 2,5 har därför valts för alla tumörer med undantag av prostata- och bröstcancer.

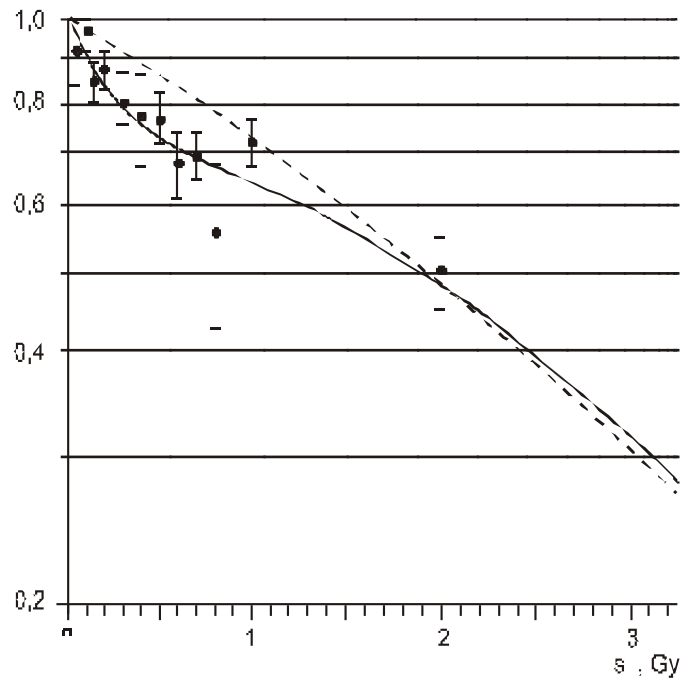
För prostatacancer har α -värden mellan fyra och sex rapporterats [72]. Dessa värden stämmer väl med en studie från 2002 för gruppen med $PSA \geq 10$ ng/mL, medan dosnivån verkar vara av mindre betydelse för lägre PSA[47]. Tumörvolymen verkar således vara av betydelse. Ett värde på fyra har antagits i tabellen.

Postoperativ behandling vid bröstcancer utförs i allmänhet för att reducera risken för mikroskopisk spridning. En studie från 2000 [26] fann att patienter med höga doser och med seneffekter i plexus brachialis (nerv i armhålan) hade signifikant högre överlevnad. Seneffekterna berodde både på fraktionering med höga dagsdoser och på att maxdosen från två överlappande fält kom i plexus brachialis. Dessa negativa effekter kan undvikas, men samtidigt visas att dosnivån således är av betydelse för överlevnaden. Ett mycket konservativ α -värde används (= 1) i tabellen.

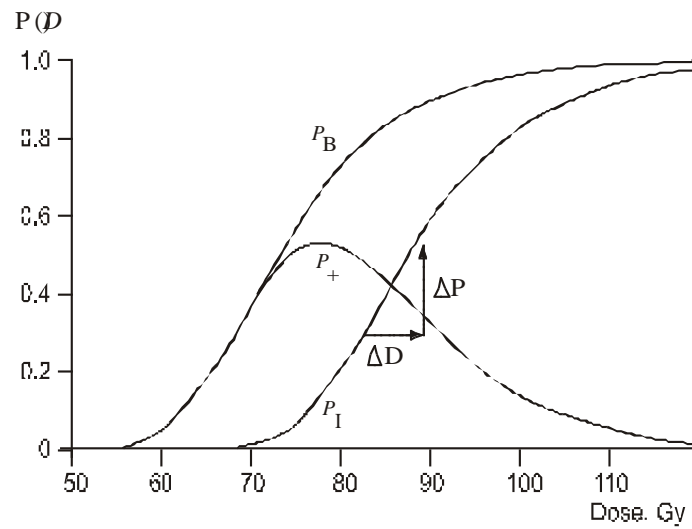
För närvarande strålbehandlas omkring 10 000 patienter/år i kurativt syfte. Uppskattningen från Tabell 1 visar att ytterligare omkring 1 200 patienter skulle kunna erhålla lokalkontroll med en förbättrad bestrålningssteknik. Sådana förbättringar borde kunna genomföras i en nära framtid, eftersom många nya metoder blivit tillgängliga eller håller på att införas (bättre bildgivande diagnostik, tredimensionell dosplanering, IMRT, förbättrad QA etc).

Ytterligare förbättringar i dosfördelningen fordrar nya strålslag: protoner och/eller lätta joner. Protonterapi kan, jämfört med behandling med fotoner eller elektroner, i vissa fall ge ytterligare reduktion av dosen till frisk vävnad. Användbarheten av protoner, jämfört med avancerade metoder med fotoner, är kontroversiell; se "point/counterpoint" i Medical Physics [25]. En studien från 1999 [41] hävdade, att protonbehandling som den tillämpas i dag är bättre än konventionell strålbehandling men ofta underlägsen IMRT med fotoner. En annan studie [52] rapporterade för ett komplicerat nasopharynx-fall (som behöver ha en avancerad behandling), att med en normalisering av den teoretiskt beräknade frekvensen för biverkningar (NTCP) till 5 procent, skulle det teoretiska värdet på tumörkontrollen (TCP) bli 86 procent för IMRT med fotoner och 88 procent med konventionell protonbehandling. Detta är en marginell skillnad, men protonbehandlingen var signifikant bättre om protonerna intensitetsmodulerades. I dag är inte ens IMRT med fotoner införd i Sverige inom klinisk rutin, huvudsakligen beroende på bristande resurser. Detta bör vara det första steget vid en kvalitetsförbättring.

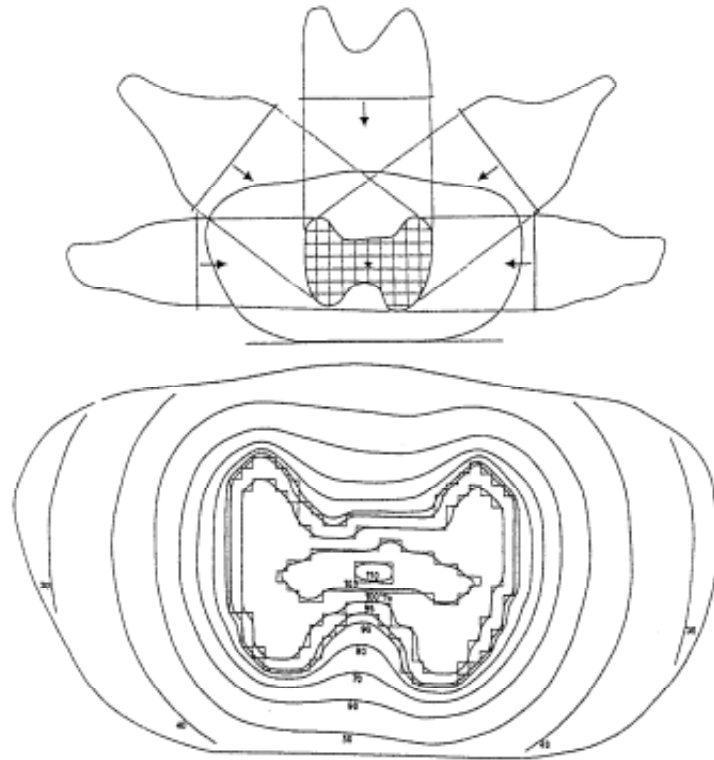
Lätta joner ger, förutom förbättrad dosfördelning (t o m bättre än med protoner), också möjlighet att slå ut hypoxiska cancerceller. Hög-LETstrålning anses vara den fördelaktigaste bestrålningen av vissa tumörer, åtminstone för 1 200 av de patienter som i dag strålbehandlas i Sverige, enligt den utredning som företagits av Heidelberg/Darmstadtgruppen [62]. Dessutom kan nya patientkategorier tillkomma. Denna utrustning kräver stora anläggningar, men skulle inom 6–8 år kunna vara tillgänglig för en stor grupp patienter.



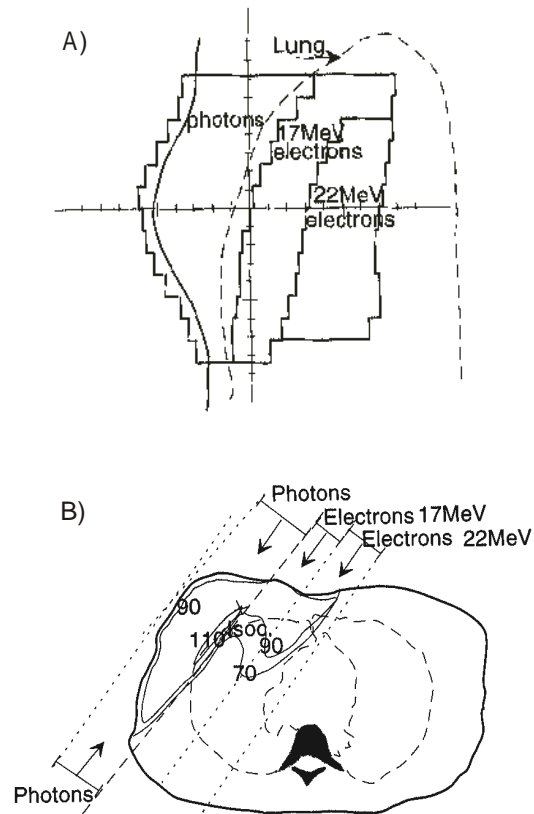
Figur 8.1. Hyperkänslighet vid låg dos demonstreras. Experimentella punkter är från lungepitelceller [36]. Den brutna linjen är en anpassning efter LQ-modellen (eq. 1) om "traditionella" mätdata används, dvs doser större än 1 Gy. Denna modell underskattar effekten vid låga doser. De experimentella värdena stämmer väl överens med den biologiska modell som beskrivits av Lind et al 2002 [37], heldragen linje; se också [8].



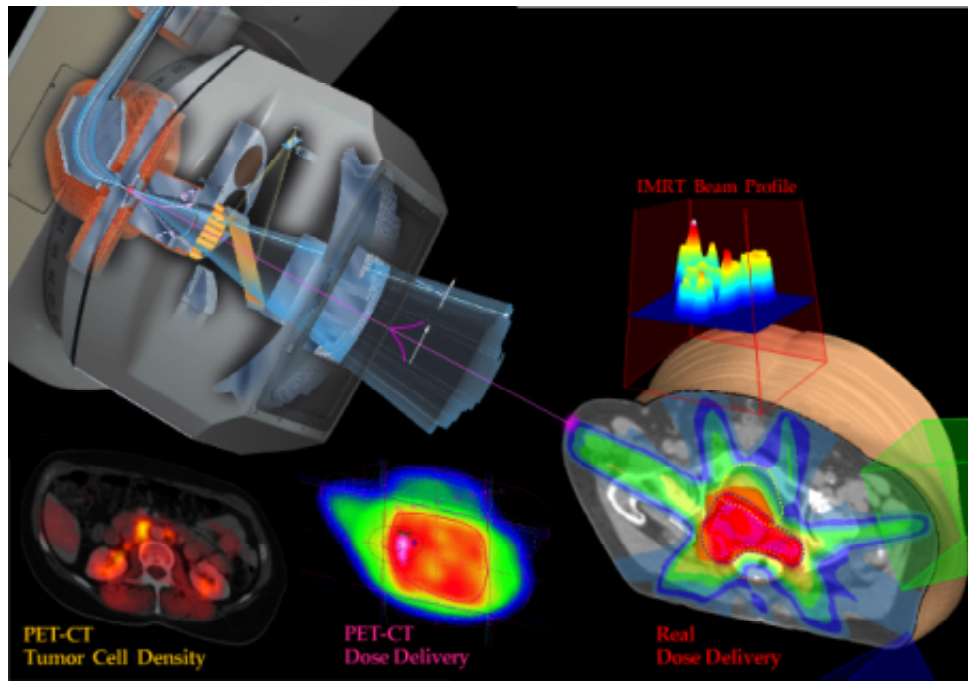
Figur 8.2. Sannolikheten att nå tumörkontroll P_B (fatal) komplikation P_I och komplikationsfri tumörkontroll P_+ [70] visas. Den normaliserade dos-respons gradienten definieras genom $\alpha = D \frac{dP}{dD}$ [6]; som exempel ett $\alpha = 2$ betyder att sannolikheten för lokalkontroll eller komplikation ökar med 2 procent om dosen ökas med 1 procent.



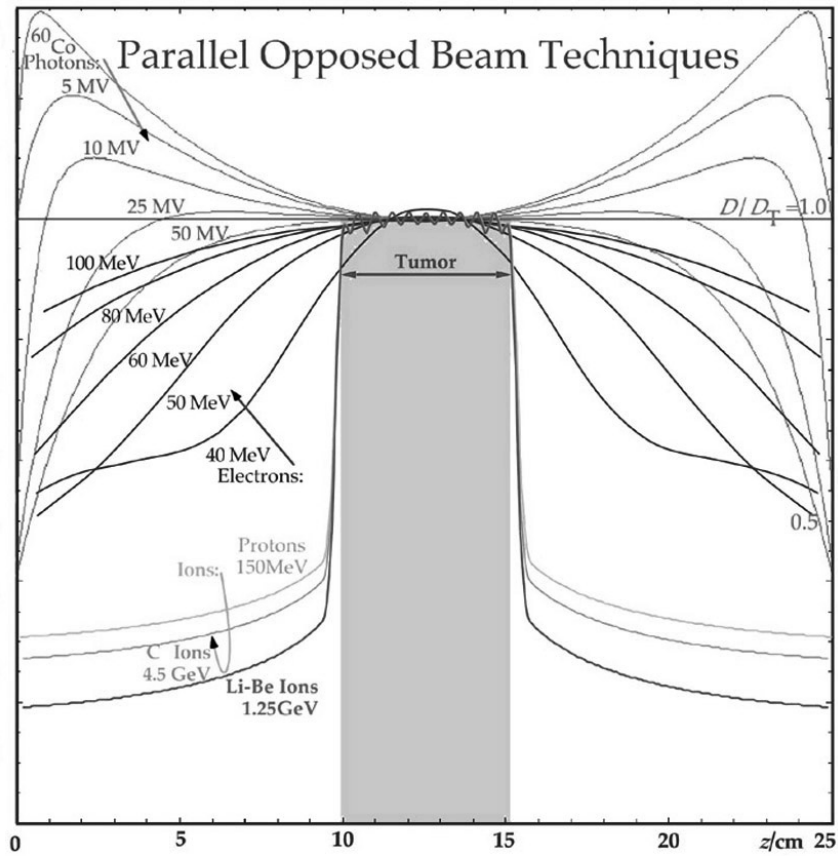
Figur 8.3. Principen för intensitetsmodulerad strålbehandling först visad av Brahme 1988 [7]. En "konkav" dosfördelning kan åstadkommas, som ger låg dos till ett riskorgan och hög dos till target. I dag kan $s k$ invers dosplanering tillämpas, varvid vissa kriterier på önskad dosfördelning anges och planeringsdatorn optimerar intensitetsfördelningen. Återgiven med tillstånd från Elsevier.



Figur 8.4. Den oregelbundna volymen vid bröstcancer komplicerar behandlingen. En bra dosfördelning kan erhållas med en kombination av foton- och elektronfält. Bestrålningen som visas sker med två tangentiella fotonfält och två elektronfält med olika energier. Tekniken föresätter att en flerbladskollimator med speciell design kan användas både vid foton- och elektronbestrålningen[30]. Med denna behandling är det möjligt att minimera dosen till lunga och hjärta.



Figur 8.5. De olika momenten visas för en optimerad strålbehandling, som är baserad på ny teknik. PET-CT används för att bestämma target och ge ett mått på densiteten av tumörceller. Acceleratorn kan leverera intensitets modulerade fält, och önskad fördelning bestäms med invers dosplanering. Komplicerade metoder måste verifieras. En teknik baserad på mätning av de fotonukleära reaktionerna från terapistrålen används. Mätningen sker med en PET-CT utrustning i anslutning till accelerator. Denna metod kan användas med högenergetiska fotoner eller joner. Figuren visar ett bestrålningsexperiment med 50 MV mot ett grislår. (Opublicerad figur från Brahme, se också [5]).



Figur 8.6. Jämförelse av effektiva dosen med strålslaget som parameter vid bestrålning av en centralt belägen härd med två motstående fält [10]. Den bästa fördelningen erhålles med protoner och lätta joner. En ytterligare fördel med lätta joner är att effekten är mindre beroende av tillgång på fritt syre i tumören. Återgiven med tillstånd från Acta Oncologica.

Tabell 8.1. Uppskatning av antalet patienter som skulle få nytta av doseskalering. Antagandet är att förbättrad dosfördelning och/eller fraktionering kan motverka en höjning av antalet biverkningar. Konservativa _-värden har antagits, vilket ger något låga värden.

Tumörläge	Antal nya cancerfall 2000			Fördel	Andel patienter procent	Ytterligare antal patienter som får fördel av lokal kontroll
	Män	Kvinnor	Totalt			
Alla lägen	23 374	22 108	45 482			
Munhåla	185	147	332	+	30	17
Svalg	187	59	246	+	30	12
Matstrupe	261	117	378	+	20	13
Ändtarm	1 005	812	1 817	+	10	31
Struphuvud	147	32	179	+	20	6
Lunga	1 635	1 211	2 846	+	10	50
Bröst	35	6 348	6 383	+	40	178
Livmoderhals		448	448	+	25	20
Livmoderkropp		1 292	1 292	-		
Äggstock		826	826	-		
Prostata	7 611		7 611	+	40	852
Urinblåsa	1 547	539	2 086	+	20	73
Hjärna	490	519	1 009	?		
Hodgkins lymfom	103	73	176	-		
Non-Hodgkin lymfom	735	607	1 342	-		

Referenser

1. AAPM Task group 50. Basic applications of multileaf collimators. AAPM Report No. 72. 2001;1-54.
2. Auberger T, Griesmayer E, Pötter R. Med. Austron: Statusbericht. 2002;email:office@medaustron.at.
3. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1981-97.
4. Barrett A. Recording of late morbidity. *Radiother Oncol.* 2000;57:S51.
5. Brahme A. Bio-Art: Biologically Optimized 3-Dimensional In-vivo Predictive Assay Based Radiation Therapy using PET-CT Imaging. Submitted to *Int J Radiat Biol Phys.*
6. Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol.* 1984;23:379-91.
7. Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol.* 1988;12:129-40.
8. Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol.* 2000;39:579-95.
9. Brahme A, Lewensohn R, Ringborg U, Amaldi U, Gerardi F, Rossi S. Design of a centre for biologically optimised light ion therapy in Stockholm. *Nuc Inst Meth.* 2001;184:569-88.
10. Brahme A, Nilsson J, Belkic D. Biologically optimized radiation therapy. *Acta Oncol.* 2001;40:725-34.
11. Chadwick KH, Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol.* 1973;18:78-87.
12. Chadwick KH, Leenhouts HP. Radiation induced chromosome aberrations: some biophysical considerations. *Mutat Res.* 1998;404:113-7.
13. Chang J, Mageras GS, Ling CC, Lutz W. An iterative EPID calibration procedure for dosimetric verification that considers the EPID scattering factor. *Med Phys.* 2001;28:2247-57.
14. Chapman JD, Schneider RF, Urbain JL, Hanks GE. Single-photon emission computed tomography and positron-emission tomography assays for tissue oxygenation. *Semin Radiat Oncol.* 2001;11:47-57.
15. Churchill-Davidson I. The oxygen effect in radiotherapy - historical review. *Front Radiat Ther Oncol.* 1968;1:1-15.

16. Curtis SB. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation--a unified repair model. *Radiat Res.* 1986;106:252-70.
17. Dasu A, Denekamp J. Superfractionation as a potential hypoxic cell radiosensitizer: prediction of an optimum dose per fraction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:1083-94.
18. Denekamp J. Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin. *Br J Radiol.* 1973;46:381-7.
19. Denekamp J, Dasu A. Inducible repair and the two forms of tumour hypoxia--time for a paradigm shift. *Acta Oncol.* 1999;38:903-18.
20. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21:109-22.
21. Fowler JF. Potential for increasing the differential response between tumors and normal tissues: can proliferation rate be used? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:641-5.
22. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989;62:679-94.
23. Gérard J, Remillieux J, Rochat J, Lieuvain F, Terrien Y. ETOILE Project (European Light Ion Oncological Centre). Rapport LYCEN 2002-01 (A,B,C). Université Claude Bernard Lyon CNRS/IN2P3/IPNL. 2002;1-73.
24. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer J Sci Am.* 1999;5:152-8.
25. Hendee WR. Intensity-modulated conformal radiation therapy and 3-dimensional treatment planning will significantly reduce the need for therapeutic approaches with particles such as protons. *Med Phys.* 1999;26:1185.
26. Johansson S, Svensson H, Larsson LG, Denekamp J. Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients--a long-term follow-up. *Acta Oncol.* 2000;39:373-82.
27. Joiner C. Hyperfractionation and accelerated radiotherapy. In *Basic clinical radiobiology.* 1997;123-31.
28. Joiner M, Denekamp J, Maughan R. The use of 'top-up' experiments to investigate the effect of very small doses per fraction in mouse skin. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1986;49:565-80.
29. Joiner M, Van der Kogel A. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships. In *Basic clinical radiobiology* ed. GG Steel. 1997;106-22.

30. Karlsson M, Zackrisson B. Matching of electron and photon beams with a multi-leaf collimator. *Radiother Oncol.* 1993;29:317-26.
31. Karlsson MG, Karlsson M, Ma CM. Treatment head design for multileaf collimated high-energy electrons. *Med Phys.* 1999;26:2161-7.
32. Kellerer A, Rossi H. The theory of dual radiation action. *Current topics in Radiation Research Quarterly.* 1972;8:85-158.
33. Kessler M, Ten Haken R. Use of MRI data for treatment planning. In: *Imaging radiation therapy.* Ed by Hazle JD and Boyer AL. Medical Physics Monograph. Med Phys Publishing Madison, WI, USA. 1998;313-40.
34. Källman P. Optimization of radiation therapy planning using physical and biological objective functions. Thesis: Med. Rad. Phys. Stockholm University. 1992;1-40.
35. Källman P, Agren A, Brahme A. Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol.* 1992;62:249-62.
36. Lambin P, Malaise EP, Joiner MC. The effect of very low radiation doses on the human bladder carcinoma cell line RT112. *Radiother Oncol.* 1994;32:63-72.
37. Lind B, Persson L, Edgren M, Hedlöf I, Brahme A. Repairable-Conditionally-Repairable damage model based on dual Poisson processes. Submitted 2002;
38. Littbrand B, Edsmyr F, Revesz L. A low dose-fractionation scheme for the radiotherapy of carcinoma of the bladder. Experimental background and preliminary results. *Bull Cancer.* 1975;62:241-8.
39. Lorcher GL. Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *AJR.* 1936;36:1-13.
40. Löf J. Development of a general framework for optimization of radiation therapy. Thesis: Med. Rad. Phys. Stockholm University. 2000;1-43.
41. Mackie TR. For the proposition. *Med phys.* 1999;26:1186.
42. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys.* 1993;20:1709-19.
43. Nilsson P, Thames HD, Joiner MC. A generalized formulation of the 'incomplete-repair' model for cell survival and tissue response to fractionated low dose-rate irradiation. *Int J Radiat Biol.* 1990;57:127-42.
44. Overgaard J, Horsman MR. Overcoming hypoxic cell radioresistance. In *Basic clinical radiobiology.* 1997;141-51.

45. Pohlit W, Heyder IR. The shape of dose-survival curves for mammalian cells and repair of potentially lethal damage analyzed by hypertonic treatment. *Radiat Res.* 1981;87:613-34.
46. Poljanc K. Derzeitiger Stand der Protonen - und Leichtionentherapie in der Welt. *Med-Austron - Ein Österreichisches Krebsforschung - und Behandlungszentrum zur Hadronentherapie in Europa.* 1998;123-28.
47. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation response: results of the M.D Anderson phase III randomized trial. *Oncology Biol. Phys.* 2002;54:1097-105.
48. Richard F, Wambersie A. Fast neutrons and the LET-factor. *Hadrontherapy in Oncology.* 1994;173-98.
49. Rosenman JG, Miller EP, Tracton G, Cullip TJ. Image registration: an essential part of radiation therapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:197-205.
50. Schulz RJ. Further improvements in dose distributions are unlikely to affect cure rates. *Med Phys.* 1999;26:1007-9.
51. Schulz RJ, Kagan AR. On the role of intensity-modulated radiation therapy in radiation oncology. *Med Phys.* 2002;29:1473-82.
52. Smith TR. Against the proposition. *Med Phys.* 1999;26:1187.
53. Stone MR. Neutron therapy and specific ionization. *Am J Roentgenol.* 1948;59:771-85.
54. Strandqvist M. Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol.* 1944;55:1-300.
55. Svensson R. Development of a compact high energy treatment unit combining narrow pencil beam scanning and multileaf collimation. Thesis: *Med. Rad. Phys.* Stockholm University. 1998;1-37.
56. Tobias C. The repair-misrepair model in radiobiology: comparison to other models. *Radiat Res Suppl.* 1985;8:S77-95.
57. Tsujii H, Morita S, Miyamoto T, Mizoe J-E, Kamada T, Kato H, et al. Preliminary results of phase 1/2 carbon-ion therapy at the National Institute of Radiological Sciences. *Journal of Brachytherapy.* 1997;13:1-8.
58. Tsujii H, Morita S, Miyamoto T, Mizoe J-E, Kamada T, Kato H, et al. Experiences of carbon ion radiotherapy at NIRS National Institute of Radiological Sciences 4-9-1. Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan. 2001;1-10.
59. Tucker SL. Pitfalls in estimating the influence of overall treatment time on local tumor control. *Acta Oncol.* 1999;38:171-8.

60. Tucker SL, Travis EL. Comments on a time-dependent version of the linear-quadratic model. *Radiother Oncol.* 1990;18:155-63.
61. Turesson I, Johansson KA, Nyman J, Fløgegard M, Wahlgren T. A clinical study of the effect of low dose per fraction. *Radiother Oncol.* 1998;48:(supplement 1):S4.
62. Universitätsklinik Heidelberg. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Gesellschaft für Schwerionenforschung Darmstadt. Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy. Ed. Gross M, Pavlovic M. 1-98.
63. Van der Kogel A. Radiation response and tolerance of normal tissues. In *Basic clinical radiobiology.* 1997;30-40.
64. Widmark A, Fransson P, Franzen L, Littbrand B, Henriksson R. Daily diary evaluated side-effects of conformal versus conventional prostatic cancer radiotherapy technique. *Acta Oncol.* 1997;35:499-507.
65. Withers H. The four R's of radiotherapy. 5. 1975;241-47.
66. Withers H, Taylor J, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 1988;27:131-46.
67. Withers H, Taylor J, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:751-9.
68. Wouters BG, Skarsgard LD. The response of a human tumor cell line to low radiation doses: evidence of enhanced sensitivity. *Radiat Res.* 1994;138:S76-80.
69. Yamada S. The progress of HIMAC and particle theory facilities. National Institute of Radiological Sciences 4-9-1. Inage-ku Chiba 263-8555. Japan. 2001;1-10.
70. Ågren A, Brahme A, Turesson I. Optimization of uncomplicated control for head and neck tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19:1077-85.
71. Ågren-Cronqvist AK, Kallman P, Turesson I, Brahme A. Volume and heterogeneity dependence of the dose-response relationship for head and neck tumours. *Acta Oncol.* 1995;34:851-60.
72. Ågren-Cronqvist AK. Quantification of the response of heterogeneous tumours and organized normal tissues to fractionated radiotherapy. Thesis: Med. Rad. Phys. Stockholm University. 1995;1-47.