

Säteilymuodot syöpähoidoissa

Kandidaatintutkielma, 24.1.2022

Tekijä:

TOPI NYKÄNEN

Ohjaaja:

TANELI KALVAS



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO
FYSIKAN LAITOS

© 2022 Topi Nykänen

Julkaisu on tekijänoikeussäännösten alainen. Teosta voi lukea ja tulostaa henkilökohtaista käyttöä varten. Käyttö kaupallisiin tarkoituksiin on kielletty. This publication is copyrighted. You may download, display and print it for Your own personal use. Commercial use is prohibited.

Tiivistelmä

Nykänen Topi

Säteilymuodot syöpähoidoissa

Kandidaatintutkielma

Fysiikan laitos, Jyväskylän yliopisto, 2020, 37 sivua

Tutkielmassa käydään läpi neljän yleisimmän kiihdytinpohjaisen sädehoitomuodon toimintaa ja historiaa. Sädehoitoja tehdään yleisimmin fotoni-, elektroni- tai protonisäteilyllä. Lisäksi syöpähoitoja tehdään boorineutronikaappaushoitoina. Fotonisäteily on nykypäivänä lähes aina röntgensäteilyä, mutta myös gammasäteilyä on käytetty. Lopuksi pohdin eri hoitomuotojen hyviä ja huonoja puolia sekä eri hoitomuotojen tulevaisuutta.

Avainsanat: Sädehoito, Röntgenhoidot, Elektronihoidot, Protonihoidot, Boorineutronikaappaushoidot, BNCT

Sisällys

Tiivistelmä	3
1 Johdanto	7
2 Fotonihoidot	9
2.1 Röntgenputken rakenne ja röntgensäteilyn syntyminen	9
2.2 Kобolttikeilahoitolaite	10
2.3 Säteihoitojen fysiikkaa	11
2.4 Fotonien vuorovaikutukset kudoksissa	13
2.5 Fotonihoidot nykypäivänä	15
3 Elektronihoidot	17
3.1 Lineaarikiihdyttimen rakenne ja toiminta	17
3.2 Hoitolaitteen toiminta ja rakenne	20
3.3 Elektronien vuorovaikutukset kudoksissa	22
4 Protonihoidot	25
4.1 Syklotronin rakenne ja toiminta	25
4.2 Protonihoitojen dosimetria ja vuorovaikutukset kudoksissa	27
5 Boorineutronikaappaushoidot	29
5.1 BNCT:n toimintaperiaate	29
5.2 Neutronilähde	30
5.3 Dosimetriaa boorineutronikaappaushoidoissa	31
6 Päätäntö	33
Lähteet	35

1 Johdanto

Syöpään sairastuu Suomessa vuosittain noin 35 000 ihmistä ja siihen kuolee vuosittain noin 13 000 ihmistä, jonka vuoksi syöpähoitojen kehittäminen on hyvin tärkeää [1]. Syöpähoitoja kehitetään Suomessa yliopistollisissa sairaaloissa ja suurimmissa keskussairaaloissa. Syöpää hoidetaan lääkkeillä, solunsalpaajilla, leikkauksilla ja sädehoidoilla.

Energeettisesti varatut hiukkaset, kuten protonit ja muut korkean LET-arvon (*eng. Linear energy transfer*) omaavat hiukkaset, ionisoivat suoraan eli ne pystyvät poistamaan atomista elektronin siihen törmätessään tai katkaisemaan kemiallisia sidoksia. LET-arvo kuvaa energiaa, jonka hiukkanen luovuttaa edettyään tietyn matkan kudoksessa ja sen yksikkönä käytetään keV/ μm . Ionisaatio tai elektronin virittyminen tapahtuu Coulombin vuorovaikutuksen avulla, joka johtaa syöpäsolujen DNA:n vaurioitumiseen. Matalan LET-arvon hiukkaset, kuten fotonit, ionisoivat välillisesti. Välillinen ionisaatio tapahtuu sekundääristen hiukkasten avulla, jolloin muodostuu vapaita radikaaleja, kuten vesi-ioneja tai hydroksyyli-radikaaleja. Vapaat radikaalit rikkovat kemiallisia sidoksia ja aiheuttavat kemiallisia muutoksia, mitkä johtavat syöpäsolujen vaurioihin. Vapaat radikaalit ovat kudoksissa hyvin lyhytikäisiä, mutta todella reaktiivisia, koska niillä on parittomia valenssielektroneja. [2, s.486-489]

Boorineutronikaappaushoitojen eli BNCT:n (*eng. boron neutron capture therapy*) toiminta poikkeaa muista merkittävästi, siinä että boori pitää saada potilaaseen ennen itse sädehoidon aloittamista. BNCT:n toiminta perustuu boori-10-isotoopin neutronikaappausreaktioon, jossa muodustuu boori-11. Boori-11 hajoaa litiumiksi ja alfahiukkaseksi, jotka vaurioittavat syöpäsolua. [3] Sädehoidot ovat tällä hetkellä hyvin ajankohtainen aihe Suomessa, koska Helsingin yliopistolliseen sairaalaan on saatu BNCT:tä varten laitteet, jollaisia ei muualla maailmassa ole.

Syöpäsolujen DNA:n ionisoitumisella voi olla useita eri vaikutuksia. Ionisaatio voi aiheuttaa muutoksia normaalissa solukierrossa eli sen jakaantuminen voi viivästyä. Se voi aiheuttaa apoptoosin eli ohjelmoidun solukuoleman. Apoptoosissa solu kuolee hajoamalla pienempiin osiin tai solu voi kuolla seuraavan mitoosin aikana. DNA:n ionisoituminen voi johtaa myös genomiseen epävakauteen, jonka seurauksena

solun jakaantuminen epäonnistuu. Jakaantumisen epäonnistuminen voi tapahtua geneettisesti epävakaassa solussa viiveellä. Ionisaatio voi johtaa myös mutaatioon tai solun muuttumiseen fenotyybiltään eli ulkomuodoltaan, molemmissa tapauksissa solu selviää, mutta se sisältää mutaation. Ärsytyksen seurauksena solut voivat myös lähettää ympäröiville soluille viestejä, jotka vaurioittavat näitä. Tätä kutsutaan sivustakatsojaefektiksi (*eng. Bystander effect*). Solut voivat myös reagoida ärsytykseen niin, että ne vastustavat säteilytystä jatkossa enemmän. [2, s.489]

Tässä tutkielmassa käyn läpi neljän eri sädehoitomenetelmän toimintaa. Neljä tyypillisintä sädehoitomenetelmää on röntgen-, elektroni- ja protonihoidot sekä boorineutronikaappaushoidot. Näiden menetelmien toiminta perustuu samaan periaatteeseen, että ionisoivasäteily vaurioittaa syöpäsoluja. Vaikka peruseriaate on sama tapa, jolla nämä vaikuttavat kudoksissa ja niiden vaatima laitteisto eroaa toisistaan.

2 Fotonihoidot

Wilhelm Röntgen löysi röntgensäteilyn 1895 tutkiessaan elektronisuihkuja tyhjiöputkessa [4]. Röntgensäteilyä käytettiin sädehoidoissa Saksassa jo seuraavana vuonna 1896 ja Ruotsissa 1899. Suomessa ensimmäisen kerran sädehoitoa on annettu 1903. Alussa syöpähoitoja tehtiin vain röntgen- ja radiumhoitoina. [5] Sädehoitojen kehityksen aikana sädehoidoissa on käytetty röntgensäteilyn lisäksi gammasäteilyä. Sekä röntgensäteilyn että gammasäteilyn välittäjähiukkasena on fotoni.

2.1 Röntgenputken rakenne ja röntgensäteilyn syntyminen

Röntgenputki on yksinkertaisin ja vanhin röntgensäteilyn tuottamistapa. Röntgenputkessa katodin ja anodin välille asetetaan suuri jännite. [4] Katodi on usein volframista valmistettu lanka, joka kuumetessaan emittoi elektroneja. Volframia käytetään katodina sen korkean sulamispisteen vuoksi. Katodin ja anodin välinen jännite eli potentiaaliero kiihdyttää katodista irtoavia elektroneja kohti anodia, jossa ne osuvat kohtioon. Putkessa on tyhjiö, jolloin saadaan minimoitua kiihtyvien elektronien vuorovaikutukset putkessa olevien muiden hiukkasten kanssa.

Röntgensäteitä syntyy kahdella tavalla elektronin törmätessä kohtioon: jarrutus- ja ominaissäteilynä [4]. Jarrutussäteilyä syntyy, kun elektroni vuorovaikuttaa kohtion ytimen kanssa Coulombin vuorovaikutuksen mukaan, jolloin elektroni menettää joko kaiken energiansa tai osan energiastaan jarrutussäteilynä. Syntyvän röntgensäteiden energia on maksimissaan elektronin kiihdytysenergia. Ominaissäteilyä syntyy, kun törmäävä elektroni virittää atomin elektronin ylemmälle energiatasolle eli elektroni absorboi osan kiihdytetyn elektronin energiasta. Virityksen purkautuessa eli elektronin palatessa alemmalle energiatilalle emittoituu fotoni, jonka energia on röntgensäteilyn energia-alueella. Säteily poistuu röntgenputkesta siinä olevan ikkunan läpi. Ikkuna on mahdollisimman ohut, jotta se vaimentaisi röntgensäteilyä mahdollisimman vähän. Sädehoidoissa matalaenergiset fotonit suodatetaan pois, joten ikkunan paksuudella ei ole merkitystä.

Kohtiona käytetään usein volframia, koska röntgensäteiden tuottamisen hyötysuh-

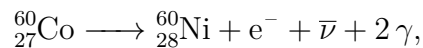
detta voidaan parantaa käyttämällä ainetta, jolla on korkea järjestysluku. Volframin järjestysluku Z on 74. Myös korkeampien jännitteiden käyttäminen parantaa hyötysuhdetta. Röntgensäteilyn tuottamisen hyötysuhteen approksimaation voi laskea yhtälöllä

$$\eta = 9 \times 10^{-10} ZV, \quad (1)$$

jossa Z on järjestysluku ja V on käytetty kiihdytysjännite, jonka yksikkö on voltti V. Hyötysuhde on merkittävästi suurempi nykyisillä megavoltin jännitteitä eli megaelektronivoltin energioita käyttävillä laitteilla verrattuna vanhempiin laitteisiin, joissa käytettiin pienempiä energioita. Laite, joka toimii 100 keV:n energialla hyötysuhde on alle 1 %, mutta korkeammilla energioilla voidaan saavuttaa jopa 95 % hyötysuhde. [4]

2.2 Kobolttikeilahoitolaite

Kanadassa kehitettiin 1951 kobolttikeilahoitolaite, joka käyttää Co-60-isotooppia tuottaakseen gammasäteilyä. Ensimmäinen Co-60-laite tuli Suomeen 1956 ja 1970–1980 näitä oli käytössä 11, mutta lineaarikiihdyttimet korvasivat nämä laitteet vuoteen 2001 mennessä. [5] Suomen ulkopuolella Co-60-laitteet ovat olleet hyvin suosittuja 1960-luvulla [6]. Co-60-laitteet käyttävät hoitamiseen Co-60-isotoopin hajoamisreaktiossa syntyviä gammasäteitä. Toisin kuin röntgensäteillä Co-60-hoitojen energia on diskreetti eli koboltin hajoamisreaktiossa syntyy kaksi fotonia eli gammakvanttia, joilla on tietty energia. [4] Koboltti-60:n hajoamisreaktio on



eli reaktiossa saadaan nikkeliä, elektroni e^{-} , antineutriino $\bar{\nu}$ ja gammasäteilyä. Hajoamisreaktiosta voidaan todeta, että hajoaminen tapahtuu β^{-} -hajoamisena. Kahden gammasäteen energiat ovat 1,17 MeV ja 1,33 MeV. Noin 0,12 %:ssa hajoamisia syntyy vain 1,33 MeV:n gammakvantti.

2.3 Sädehoitojen fysiikkaa

Röntgensäteilyn vaimeneminen on määritetty perinteisellä vaimenemislailalla eli yhtälöllä

$$dN = -\mu N dl, \quad (2)$$

jossa N on fotonien eli säteilykvanttien lukumäärä eli dN on hiukkasluvun muutos, μ on matkavaimennuskerron, joka on jokaiselle aineelle ominainen ja dl on säteilyn kulkema matka. Tätä integroimalla puolittain saadaan eksponentiaalinen vaimenemislaki

$$N = N_0 e^{-\mu z} = N_0 2^{z/HVL}, \quad (3)$$

jossa N_0 on hiukkasten lukumäärä alussa ja z on säteilyn kulkema matka. HVL (*eng. half value layer*) on säteilytettävälle aineelle ominainen puoliintumistumispaksuus eli etäisyys aineen pinnasta, jossa fotonien lukumäärä on puolittunut. [8]

Dosimetrian kannalta tärkeitä suureita ovat absorboitunut annos D ja kerma K (*eng. Kinetic energy released per unit mass*) [2, s.48-49]. Absorboituneen annoksen yhtälö voidaan kirjoittaa

$$D = \frac{\Delta E_A}{\Delta m}. \quad (4)$$

Absorboituneen annoksen yhtälössä Δm on massa-alkio, johon säteilystä absorboituvaa energiaa suure ΔE_A kuvaa. Absorboituneen annoksen yksikkö on Gray (Gy), jolle pätee $\text{Gy} = \text{J/kg}$. Yksi Gray ei kuitenkaan muuta veden lämpötilaa kuin $0,00024^\circ\text{C}$, mistä seuraa, että ionisoivan säteilyn aiheuttama lämpötilan muutos ei vahingoita kudoksia annoksilla, joita sädehoidoissa käytetään.

Kerma puolestaan kuvaa luovuttumaa energiaa varauksellisille hiukkasille [2, 4]. Kerma kertoo siis törmäyksissä muodustuneiden sekundääristen hiukkasten liikeenergia massa-alkiossa. Kerma saadaan siis fotoneiden varauksellisille hiukkasille luovuttaman energian ΔE_K ja massa-alkion suhteesta Δm

$$K = \frac{\Delta E_K}{\Delta m}. \quad (5)$$

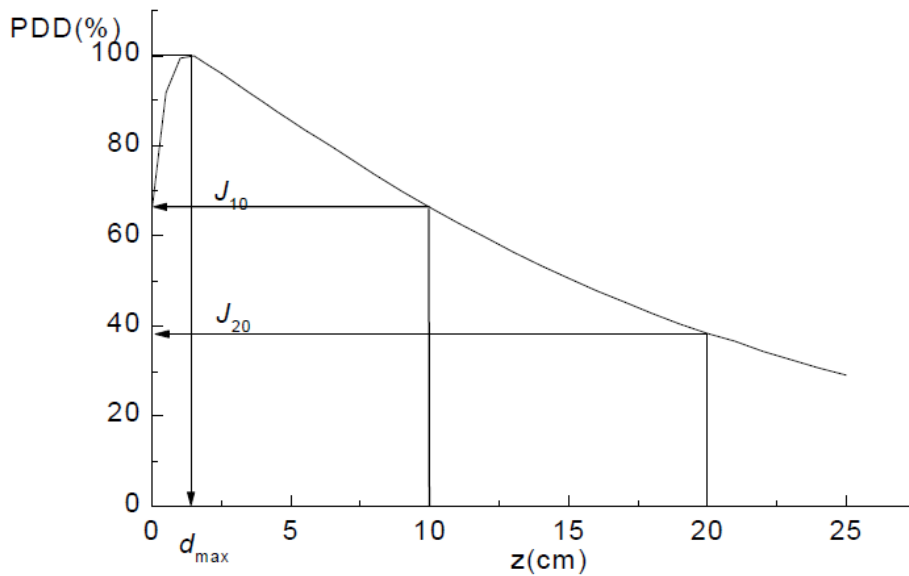
Kerman yksikkönä käytetään yleensä J/kg , mutta myös kermalle käytetään yksikköä Gray. Absorboitunut annos ja kerma ovat yhtä suuret, kun tarkasteltavassa kohdassa valitsee varauksellisten hiukkasten tasapaino (CPE, *eng. charged particle equilibrium*) eli tarkasteltavassa massa-alkiossa saapuvia ja poistuvia hiukkasia on yhtä paljon.

Varauksellisten hiukasten ollessa tasapainossa pätee siis $D = K$. [2, 8]

Syväännoksia kuvataan yleensä absoluuttisten annoksien sijaan suhteena annosmaksimiin eli lasketaan suhteellinen syväannos PDD (*eng. percentage depth dose*)

$$PDD(z) = 100\% \times \frac{D(z)}{D(d_{max})} \quad (6)$$

eli lasketaan annoksen D syvyydessä z suhde annosmaksimiin $D(d_{max})$. Näistä arvoista voidaan muodostaa syväannoskäyrä, joka on esitettyinä kuviossa 1.



Kuvio 1. 6 MeV:n fotonien syväannoskäyrä. Maksimiannos on kohdassa $d_{max}=1,3$ cm. Kuvataan myös merkittävät suhteelliset annokset 10 cm:n syvyydessä (J_{10}), sekä suhteellinen annos 20 cm:n syvyydessä (J_{20}). [8, s.98]

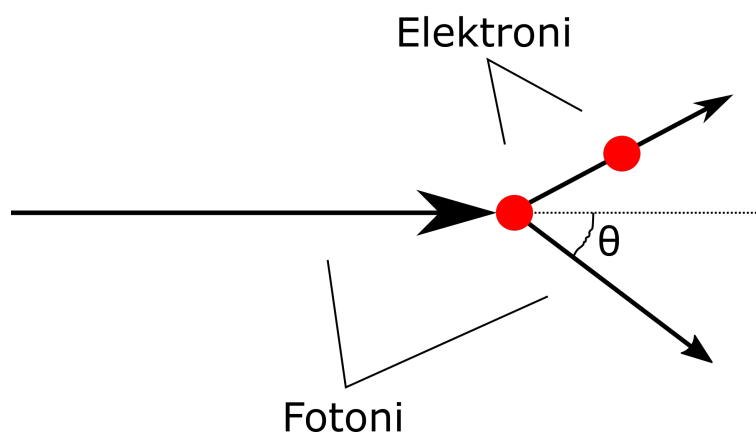
Yllä oleva syväannoskäyrä on muodostettu säteilylle, jonka fotonien energia on 6 MeV. Käyrästä voi havaita, että annosmaksimi on 1,3 senttimetrin syvyydessä. Annosmaksimisyyvyys riippuu käytettävästä energiasta. Annosmaksimisyyvyys kuvaajasta voi havaita, että röntgenhoidoissa myös ympäröivä kudoks saa jonkin verran säteilyannosta, koska osa säteilystä kulkee ihmiskehon läpi ja osa säteilystä pysähtyy ihon pintaan.

2.4 Fotonien vuorovaikutukset kudoksissa

Fotonit vuorovaikuttavat aineen kanssa usealla eri tavalla. Fotonit vuorovaikuttavat aineen kanssa Rayleigh-sironnan, Compton-sironnan, parinmuodostuksen ja valosähköisen ilmiön kautta. [2, 8]

Rayleigh-sironta tapahtuu fotonin ja atomiin sitoutuneen elektronin välillä. Vuorovaikutuksessa vain fotonin liikesuunta muuttuu eli vuorovaikutus on elastinen. Fotoni ei menetä törmäyksessä liike-energiaa juuri lainkaan. Rayleigh-sironnan merkitys sädehoitojen kannalta jää pieneksi muihin absorptioprosesseihin verattuna.

Fotonin vuorovaikuttaessa yksittäisen elektronin kanssa vuorovaikuttaessa atomin elektronikuorella voi tapahtua Compton-sironta, jota kuvataan kuviossa 2. Compton-sironnassa fotoni törmää elektroniin, joka saa liike-energiaa törmäyksessä ja sen liikesuunta muuttuu. Myös fotonin liikkeen suunta muuttuu kulman θ verran. Fotonin energian ollessa $E = hf$ ennen törmäystä ja törmäyksen jälkeen $E = hf'$. Näissä kaavoissa h on Planckin vakio ja f on fotonin värähtelyn taajuus ennen törmäystä ja f' on taajuus törmäyksen jälkeen. Energia, jonka elektroni saa on yhtä suuri kuin fotonin energian muutos eli $\Delta E = hf - hf'$. Levossa olevan elektronin energia saadaan kaavalla $E = m_e c^2$, jossa m_e on elektronin lepomassa ja c on valonnopeus. Energia-alueilla, joilla sädehoitoja tehdään, on Compton-sironta merkittävin vuorovaikutus.



Kuvio 2. Compton -sironnassa elektroni, johon fotoni törmää saa liike-energiaa ja samalla fotonin suunta ja liike-energia muuttuvat myös

Parinmuodostus on myös merkittävä ionisoiva vuorovaikutus, kun fotonin energia ylittää elektroni-positroniparin lepoenergian merkittävästi. Fotonin energian

pitää vähintään kaksinkertainen elektroni-positroniparin lepoenergiaan nähden, eli $2m_e c^2 = 1,022$ MeV. Parinmuodostus voi tapahtua ytimen tai elektronin sähkökentässä. Ytimen sähkökentässä fotonin energia muuttuu massaksi ja elektronin ja positronin liike-energiaksi eli

$$E = 2m_e c^2 + E_p + E_e, \quad (7)$$

jossa E_p on positronin saama liike-energia ja E_e elektronin saama liike-energia. Jotta parinmuodostus voi tapahtua elektronin sähkökentässä pitää fotonin energian olla $4m_e c^2 = 2,044$ MeV eli nelinkertainen elektronin lepoenergiaan nähden. Kummasakin tapauksessa elektronin ja positronin törmätessä tapahtuu annihilaatio, jossa syntyy kaksi fotonia, joiden energiat ovat 511 keV.

Viimeinen vuorovaikutus on valosähköinen ilmiö. Valosähköinen ilmiö vaatii tapahtuakseen, että fotonin energia on elektronin sidosenergiaa suurempi. Valosähköisessä ilmiössä fotonit luovuttaa kaiken energiansa atomille niiden törmätessä, jolloin atomista irtoaa elektroni. Elektronin saama liike-energia on yhtä suuri kuin fotonin energian hf ja elektronin sidosenergian E_b erotus:

$$E_e = hf - E_b. \quad (8)$$

Pinta-annos eli säteilyannos, joka kertyy ihon pintaan, koostuu fotoneista, jotka siroavat hoitolaitteen osista ja ilmasta, sekä fotoneista, jotka siroavat takaisin päin potilaassa ja korkea energisistä elektroneista, joita syntyy, kun fotonit vuorovaikuttavat ilman kanssa. [2] Pinta-annos pienenee suurempia energioita käytettäessä. Kobolttihoidoissa pinta-annos on noin 30 % annosmaksimista, kun 6 MeV:n röntgensäteiden pinta-annos on noin 15 % annosmaksimista ja 10 % 18 MeV:n energialla. Ihon pinnan ja annosmaksimisyyvyyden väliin kertyvää annosta kutsutaan kasvualueeksi (*eng. Buildup region*). [8, s.95] Lähellä pintaa absorboituva annos on paljon pienempi kuin kerma eli fotonien luovuttama liike-energia on suurempi kuin absorboituva annos. Tämä johtuu siitä, että alueeseen saapuvia ja poistuvia varauksellisia hiukkasia ei ole yhtä suurta määrää, mistä seuraa, että hiukkasten saama energia absorboituu kudoksissa vasta myöhemmin. Saapuvien ja poistuvien hiukkasten tasapaino saavutetaan annosmaksimissa, jossa annos on yhtä suuri kuin kerma.

Annosmaksimin sijainti riippuu käytetystä energiasta. [2] Annosmaksimi voi olla ihon pinnalla, kun käytetään energioita, jotka ovat välillä 10–500 keV, 0,5 sentti-

metrin syvyydessä Co-60 gammasäteillä tai 5 senttimetrin syvyydessä 25 MeV:n röntgensäteillä. Annosmaksimin jälkeen sekä annos, että kerma laskevat röntgensäteen vaimenemisen (*eng. attenuation*) takia. Kuten jo aikaisemmin huomattiin syväannoskäyrästä, osa annoksesta menee ihmisen läpi. Tätä säteilytettävän suunnan vastakkaiselta poistuvaa annosta kutsutaan poistumisannokseksi.

2.5 Fotonihoidot nykypäivänä

Nykyään suurin osa röntgensäteilystä sädehoidoissa tuotetaan lineaarikiihdyttimillä (linac), joita voidaan myös käyttää tuottamaan elektronisäteilyä. Lineaarikiihdyttimillä käytetyt energiat ovat megaelektronivoltin luokkaa. Tällaisten röntgenhoitolaiteiden peruseriaate pysyy kuitenkin samana kuin röntgenputkessa, eli korkeanopeuksilla elektroneilla pommitetaan kohtiota ja näin saadaan aikaan röntgensäteilyä. Jyväskylän keskussairaalassa on 2011 ollut käytössä fotonienenergiat 6 MeV ja 15 MeV [7]. Röntgenhoitolaiteiden toimintaa selitetään lisää luvussa 3.2.

Viimeisen viidenkymmenen vuoden aikana sädehoitolaitteeseen on integroitu erilaisia lisälaitteita ja kuvantamislaitteita. [8, s.4-5] 1990-luvulla laiteisiin tuli moniliuskarajain, jolla voidaan tietokoneavusteisesti rajata hoitokeilan ulkopuolelle alueita, joita ei haluta säteilyttää. Tietotekniikan hyödyntäminen on tuonut sädehoitohin uusia järjestelmiä, joilla voidaan vähentää terveiden kudoksien vaurioittaminen. Tällaisia järjestelmiä ovat esimerkiksi IMRT (*eng. Image Modulated Radiation Therapy*) eli intensiteetimoduloitu sädehoito ja perinteinen 3D-CRT (*eng. 3D Conformal Radiation Therapy*) eli kolmiulotteinen konformaalinen sädehoito. Myös hoitosuunnittelua on pystytty kehittämään tietokoneavusteisesti, koska on pystytty kehittämään kolmiulotteisia hoitosuunnitelmia ja annoslaskentaohjelmia. Perinteisesti potilaan sijaintia tarkkaillaan lasereilla, joita varten pitää tatuoida merkkipisteet ihoon. Uusimpia kehityksen kohteita ovat olleet erilaiset maskit ja pintatunnistusjärjestelmät, joilla voidaan minimoida potilaan liike hoitojen aikana. Tällöin tatuointien tekeminen ei ole tarpeellista, koska lasereita ei tarvitse käyttää hoitojen aikana.

3 Elektronihoidot

Elektronisäteilyllä tehtyjä syöpähoitoja on kehitetty 1930-luvulta asti. Elektronihoidot sopivat pinnallisten syöpien hoitoon, koska elektronisäteily vaimenee röntgensäteilyä nopeammin eli elektroneiden energia absorboituu nopeammin. Elektronisäteily sopii sellaisten syöpien hoitamiseen, jotka ovat noin 6 senttimetrin syvyydellä ihon pinnasta. Elektronisäteilyn maksimienergia, jota käytetään syöpähoidoissa, on alueella 6–20 MeV. Vuonna 2011 Jyväskylän keskussairaalassa on käytetty elektronien kiihdytysjännitteitä välillä 4–16 MeV. [6, 7]

Sädehoidoissa on käytetty useita eri kiihdyttimiä sen historian aikana. Van de Graaff-kiihdyttimet ja betatronit olivat ensimmäisiä sädehoidoissa käytettyjä megavoltin energialuokassa olevia kiihdyttimiä. Van de Graaff-kiihdyttimillä kuitenkin pystyttiin saamaan vain muutaman megaelektronivoltin energioita aikaiseksi. Sen sijaan betatroneilla voidaan saavuttaa jopa 50 megaelektronivoltin energioita [5].

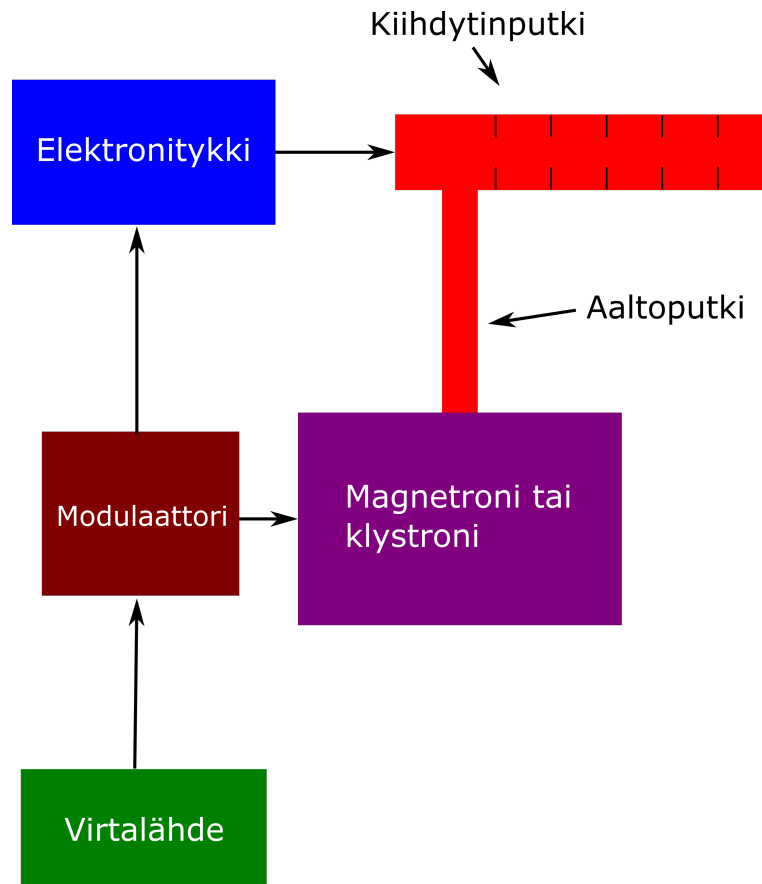
Betatronista tuli suosittu kiihdytinmalli toisen maailmansodan aikana. Tällä pystyttiin antamaan korkean energian röntgenhoitojen lisäksi elektronihoidoja energiavälillä 5–30 MeV. Van de Graaff-kiihdyttimen matalan toimintaenergian vuoksi ei pystytty hoitamaan kuin hyvin lähellä ihon pintaa tai sen pinnalla olevia leesioita. 1950-luvulla suurin osa betatronin kehityksestä sädehoidoissa tapahtui Saksassa 6 MeV:n laitteilla. Samalla kehitettiin myös lineaarikiihdyttimiä, joiden havaittiin jo tällöin soveltuvan paremmin sädehoitoihin. Betatronit olivat kuitenkin yksinkertaisempi ja halvempi ratkaisu, joten ne olivat suosittuempia verrattuna lineaarikiihdyttimiin. [6]

3.1 Lineaarikiihdyttimen rakenne ja toiminta

Suomeen ensimmäiset betatronit saatiin 1962, jolloin niitä tuli kaksi Helsingin sädehoitokliniikalle. Ensimmäinen Suomeen tullut lineaarikiihdytin saatiin 1974 ja niistä tuli hyvin suosittuja Suomessa 1980-luvulla. Enimmillään Suomessa oli käytössä viisi betatronia vuosina 1974–1980, tämän jälkeen ne korvattiin lineaarikiihdyttimillä. Vuonna 2004 lineaarikiihdyttimiä oli käytössä 28 kappaletta. [5]

Modulaattori muuntaa tasavirtalähteeltä tulevan virran muutaman mikrosekun-

nin mittaisiksi tasavirtapulsseiksi, jotka viedään magnetroniin tai klystroniin ja elektronitykkiin. Magnetronilla tai klystronilla tuotetaan mikroaalloja, jotka menevät kiihdytinputkeen, johon elektronitykki ampuu elektronisuihkun. [4, 5] Elektronitykin rakenne muistuttaa röntgenputkea. Sen toisessa päässä on katodilanka, jota kuumentetaan, jolloin siitä irtoaa elektroneja. Elektronit kiihtyvät kohti positiivista anodia, jossa on aukko, jonka läpi elektronisuihku kulkee kiihdytinputkeen. [2, s.139]



Kuvio 3. Hahmotelma linac-tyyppisen lineaarikiihdyttimen rakenteesta. Kuva on mukaelma Khanin kirjan [4] kuvasta.

Kuviossa 3 on esitetty lineaarikiihdyttimen rakenne karkeasti. Lineaarikiihdyttimet kiihdyttävät elektronit korkeataajuisilla elektromagneettisilla aalloilla suorassa putkessa. [8, s.60] Aallot voivat olla seisovia aaltoja tai eteneviä mikroaalloja. Riippuen käytetystä aaltotyypistä putken rakenne on erilainen. Kiihdyttimen putki toimii mikroaaltojohtimena, joka on jaettuna eri kokosiin onteloihin, jotka ovat valitulle aaltotyypille tyypillisen mallisia ja kokoisia.

Mikroaaltolähteinä kiihdyttimissä on magnetroni tai klystroni. Magnetronin rakenne koostuu sisempänä olevasta katodista ja ulommasta anodista, joiden välisessä

tilassa on tyhjiö. Katodia kuumennetaan niin, että siitä irtoaa elektroneja. Magnetronissa on magneettikenttä ja sähkökenttä, jotka saavat elektronin kiertämään ympyrärataa magnetronissa kiihtyen. Elektronit kiihtyvät magnetronin ulkolaidalla olevia resonanssikammioita kohti, joissa mikroaalloja muodostuu. Klystroni puolestaan vahvistaa pienempitehoisia mikroaalloja muuntaen ne suurempitehoisiksi. Klystronille pienempitehoiset mikroaallot tulevat ulkoisesta mikroaallolähteestä. Pienempitehoiset aallot tulevat klystroniin ensimmäistä onteloa (*eng. first cavity*) pitkin muodostaen muuttuvan sähkökentän aaltoputkeen (*eng. drift tube*). Aaltoputkeen ammutaan myös elektroneja kuumentamalla katodilankaa. Näiden elektronien nopeutta kasvatetaan tai pienennetään putkessa ja osalle ei tehdä mitään. Tästä seuraa, että aaltoputken osaan, jossa ei ole sähkökenttää muodostuu elektronikimpuja. Kun nämä elektronikimput saapuvat aaltoputken päähän toisen ontelon (*eng. second cavity*) alkuun, ne hidastuvat ja niiden liike-energia muuttuu korkeatehoisiksi mikroaalloiksi. [4, s.43-45]

Kiihdytinputkeen mikroaallot siirtyvät aaltoputkea pitkin magnetronista tai klystronista. [8, s.60] Kiihdytinputken ontelot on mitoitettu niin, että aaltopulssit muodostavat putkeen sähkökentän, joka kiihdyttää elektroneja putkessa. Kenttä on sähkömagneettinen, joka värähtelee mikroaalloille ominaisella taajuudella. Tällaisia taajuuksia voivat olla esimerkiksi 2998 MHz tai 2856 MHz, aallonpituuksilla 10 cm tai 10,5 cm. Elektronien liikkuaessa sähkömagneettisessa kentässä elektroneihin vaikuttaa Lorenzin voima, jossa elektroniin vaikuttaa sähkökenttä \mathbf{E} ja magneettikenttä \mathbf{B} ,

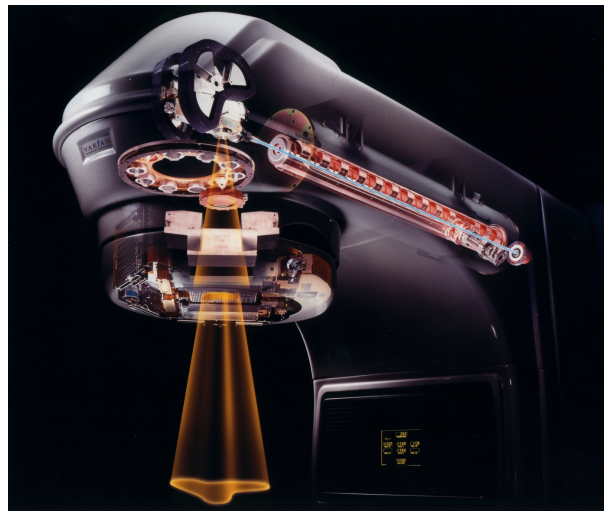
$$\mathbf{F} = \frac{d\mathbf{p}}{dt} = -e(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{B}), \quad (9)$$

jossa \mathbf{v} on elektronin nopeus, jonka varaus on $-e$ ja liikemäärä \mathbf{p} . Koska elektronin nopeus lähenee valonnopeutta c , täytyy tilanteessa ottaa huomioon myös suhteellisuusteoria, jonka vuoksi elektronin massa muuttuu

$$m = m_0 \left(1 - \frac{v^2}{c^2}\right)^{-1/2}. \quad (10)$$

3.2 Hoitolaitteen toiminta ja rakenne

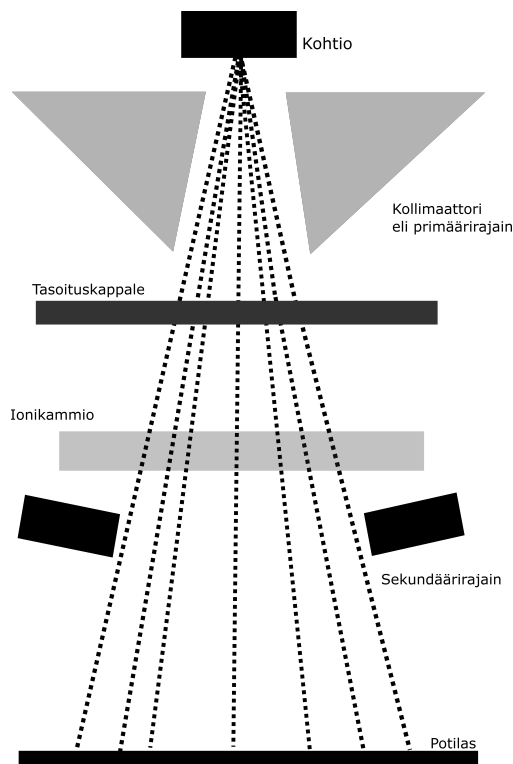
Sädehoitolaite säätelee annosta, joka hoidettavaan kudokseen ja terveeseen kudokseen kertyy. Hoitolaite pyörii potilaan ympäri isosentrisesti hoitojen aikana, jotta syöpää voidaan hoitaa kaikista halutuista kulmista. Säteilystä ei tehdä niistä suunnista, joissa terveet kudokset voisivat saada ylimääräistä säteilyä. Tämä tehdään nykyään tietokoneavusteisesti käyttämällä aiemmin mainittuja moniliuskarajaimia, jolloin hoitokentän koko ja muoto muuttuu hoitojen aikana. Yllä olevassa kuvassa 4 on esitettyä hoitolaitteen potilaalle näkyvä osa läpivalaistuna. Kuvassa näkyy myös kiihdytinputki, jota pitkin kiihdytetyt elektronit saapuvat säteilypäähän.



Kuvio 4. Kuva linac-hoitolaitteesta. Kuvassa näkyy itse hoitolaitteen lisäksi kiihdytinputki. Lähde: <https://www.varian.com/about-varian/newsroom/image-gallery> (Viitattu: 17.2.2021)

Elektronisuihku käännetään kääntömagneeteilla säteilypäähän laitteissa, joissa säde tulee kohtisuoraan säteilypäähän nähden. Kääntäminen tehdään useissa laitteissa kolmella magneetilla, joilla suihkua käännetään yhteensä 270 astetta. Joissakin laitteissa elektronisuihku tulee kiihdytinputkea pitkin suoraan alaspäin, jolloin kääntömagneetin käyttäminen ei ole tarpeellista. Merkittävät osat säteilypäässä ovat kohtio, röntgensäteilyn tasoituskappale ja elektronisäteilyn sirontafolio sekä ionikammio ja sekundäärirajain. [4] Röntgenhoitolaitteen säteilypään rakenne on esitetty kuviossa 5. Kohtio voidaan siirtää pois elektronisuihkun tieltä, jolloin hoidot voidaan tehdä elektronisäteilyllä. Kohtion ollessa paikallaan syntyy röntgensäteitä. Kohtiot ovat usein valmistettu kahdesta eri metallista esimerkiksi volframista ja kuparista,

jotta voidaan maksimoida jarrutus säteilyn tuotanto volframista ja saadaan leveä keila. Kupari puolestaan estää matalaenergistien röntgensäteiden muodostumista pysäyttämällä matalaenergisiiä elektroneja kohtion laidalla. Näin saadaan tasoitettua röntgensäteiden energioita keilassa. [8]



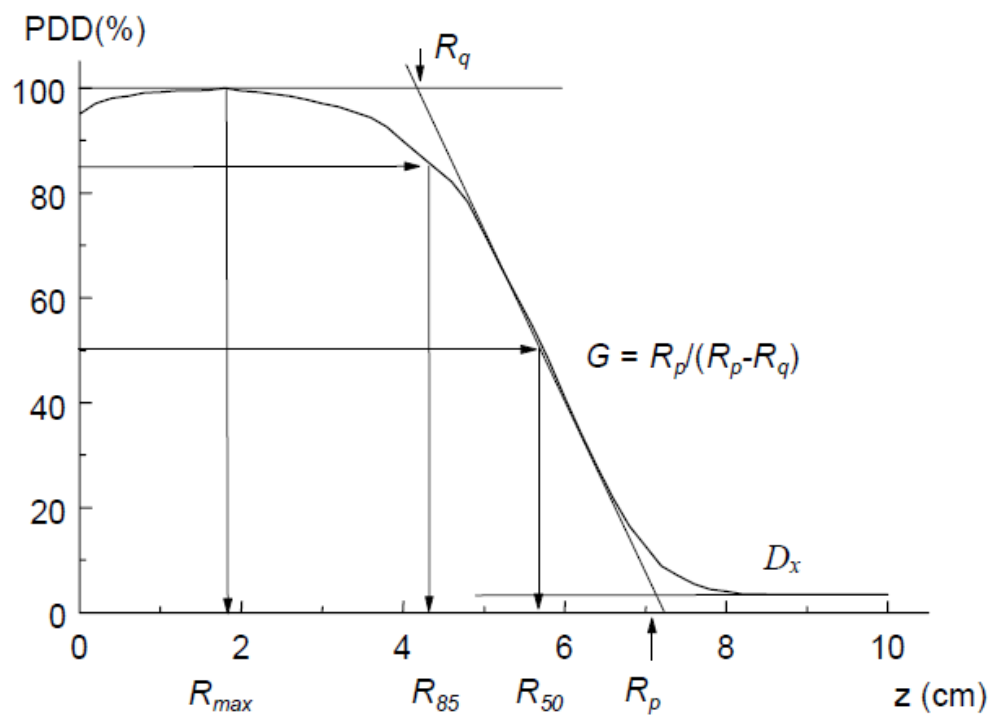
Kuvio 5. Kuvassa on esitettyä hoitolaitteen rakenne kohtion jälkeen. Elektronisäteitä käytettävässä kentässä leviää vasta sirontofolioon osuessaan, joka on tasoituskappaleen paikalla.

Kohtion jälkeen on kollimaattori eli primäärirajain, joka rajaa kentän suurimpaan haluttuun kokoon. Säteilykeilan intensiteetti tasoitetaan tasoituskappaleella, jotta säteily sopii hoitokäyttöön. Tasoituskappale siis tasoittaa säteilyn intensiteetin samaksi kaikkialle kentässä. Tasoituskappale valmistetaan yleensä jostakin korkean järjestysluvun omaavasta aineesta, kuten volframista, uraanista tai teräksestä tai jostakin näiden yhdistelmästä. Elektronisäteilyllä hoidettaessa tasoituskappaletta ei käytetä, vaan tämän paikalla on sirontafolio. Sirontafoliolla saadaan aikaan elektronisuihkun leviäminen, joka kiihdyttimestä tullessaan on noin 3 millimetriä halkaisijaltaan. Sirontafolio on ohut metallinen folio, joka levittää elektronisuihkun elektroneikeilaksi, jolla hoitaminen tehdään. [4]

3.3 Elektronien vuorovaikutukset kudoksissa

Varatut hiukkaset hidastuvat niiden vuorovaikuttaessa ympäröivän väliaineen (kudoksien) kanssa, jolloin hiukkasen liike-energia siirtyy ympäristöön. Tämä siirtyvä energia aiheuttaa useita erilaisia muutoksia väliaineessa. Nämä muutokset voivat olla ionisoitumisia, elektronien virittymistä ja sidosten katkeamisia. Suurin osa energiasta muuttuu kuitenkin lämmöksi. Hidastuessaan varatut hiukkaset saavat aikaiseksi sekundaarisäteilyä. Hidastuvat elektronit tuottavat siis röntgensäilyä ja sekundaarisia elektroneja. [9]

Kudoksissa tapahtuvissa törmäyksissä elektroneiden menettämä energia on suurempi kuin jarrutussäteilyksi muuttuva energia. Tästä seuraa protoneiden syväannoskäyrässä näkyvä Braggin piikki, johon palataan myöhemmin kappaleessa 2.3.2. Elektronisäteilyn syväannoskäyrässä Braggin piikkiä ei kuitenkaan näy, kuten kuvio 6 voi havaita. Alla olevassa kuviossa syväannoskäyrä on esitettyä elektronisäteilylle, jonka energia on 15 MeV. Säteilyn vuorovaikutukset, joissa muodostuu jarrutussäteilyä, ovat voimakkaimmillaan syväannoskäyrän loppupuolella noin välillä 7–10 cm. Tämän takia elektronisäteilyn käyttäminen 6 senttimetriä syvemmällä olevien kasvaimien hoitamiseen ei ole turvallista, koska jarrutussäteily aiheuttaa ylimääräistä annosta. [8, s.102]



Kuvio 6. Energialtaan 15 MeV:n elektronisäteilyn syväannoskäyrä [8]. Elektronisäteilyä ei käytetä 6 cm:n syvemmällä olevien syöpien hoitoon, kuvaajasta voi havaita, että annos on pudonnut alle puolen 6 cm:n syvyydessä. Kuvaajaan on merkitty myös annoksen puoliintumiseäisyys R_{50} ja käytönnön kantama R_p .

4 Protonihoidot

Protonisäteilyllä tehdyt syöpähoidot ovat uusin sädehoitomuoto, jolla on hoidettu ensimmäisen kerran syöpää 1954 Kalifornian yliopistossa, Berkleyssä. Suurimmaksi osaksi protonihoitoja on kehitetty USAn lisäksi, Ruotsissa, Venäjällä ja Japanissa. Jos syöpä pääsee leviämään röntgensäteilyllä tehtyjen hoitojen aikana, joudutaan levinnyttä syöpäkudosta hoitamaan pienemmillä säteilyannoksilla kuin alkuperäistä syöpäkudosta, koska syöpää ympäröivät kudokset ovat jo ärtyneet sädehoitojen aikana. [10, 11]

Energia-alue jota protonihoidoissa käytetään on välillä 70–250 megaelektronivoltteja. [10] Protonihoidoissa protoneiden kiihdyttämiseen käytetään syklotronia tai synkrotonia. Syklotronia käytettäessä hiukkanen kiihdytetään kiihdyttimen maksimienergiaan, jonka jälkeen matkalla hoituhuoneeseen käytetään energian alentajia, jotta saadaan aikaan haluttu energia. Synkrotronilla kiihdytetään protonipaketteja (pulseja) halutuun energiaan, jonka jälkeen paketti siirtyy hoituhuoneeseen.

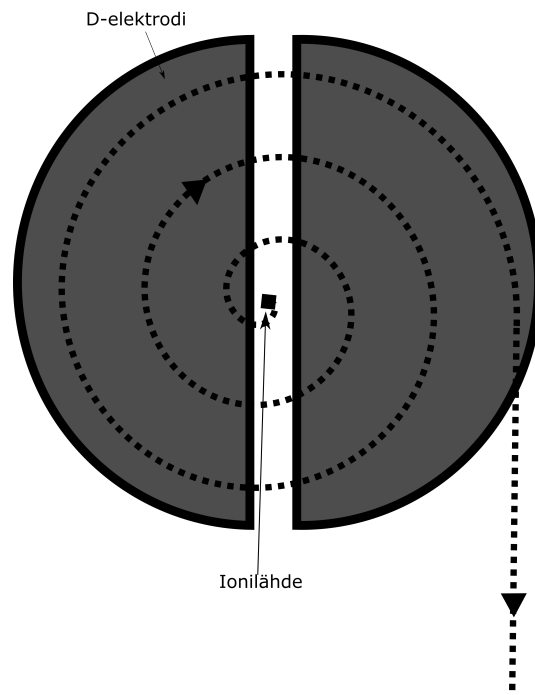
4.1 Syklotronin rakenne ja toiminta

Syklotronin rakenne on esitetty kuviossa 7. D-elektrodien ylä- ja alapuolella on sähkömagneetti, joka luo syklotroniin magneettikentän. Protonit ammutaan ionilähteestä syklotroniin, jossa ne lähtevät kiertämään ympyrärataa. [4, 12] D-elektrodeihin on kytketty vaihtovirtalähde, jonka taajuus asetetaan samaksi protonin pyörimistaajuuden kanssa. Protonin kulmataajuus pysyy vakiona koko kiihdyttämisen ajan, koska sen kulkeman radan säde kasvaa sen kiertäessä ympyrärataa, jolloin radasta tulee spiraali. Taajuus saadaan protonin varauksen q , syklotronin magneettikentän B ja protonin massan m avulla, yhtälöllä (11)

$$f_{cyc} = \frac{qB}{2\pi m} . \quad (11)$$

Sähkökenttä on lähes nolla elektrodien sisällä, koska ne ovat ontot. Niiden välissä on voimakas sähkökenttä, joka kiihdyttää protonia sen tullessa elektrodien väliin. Jokaisen kierroksen aikana protonin liike-energia kasvaa $2e\Delta V$, jossa e on alkeisvaraus

ja ΔV on elektrodien välinen jännite-ero. N kierroksen jälkeen protonin liike-energia on $K = 2Ne\Delta V$. [12] Hiukkasen kiihtyessä sen massa kasvaa, mutta nopeuden lähestyessä valonnopeutta massan kasvu on niin suurta, että siitä tulee ongelma. Kun massa kasvaa, muuttuu protonin kulmataajuus, jolloin se ei ole enää yhtä suuri virtalähteen taajuuden kanssa. Tämä ongelma on ratkaistu synkrosyklotroneissa siten, että virtalähteen taajuus ottaa huomioon kiihdytettävän hiukkasen massan. [4]

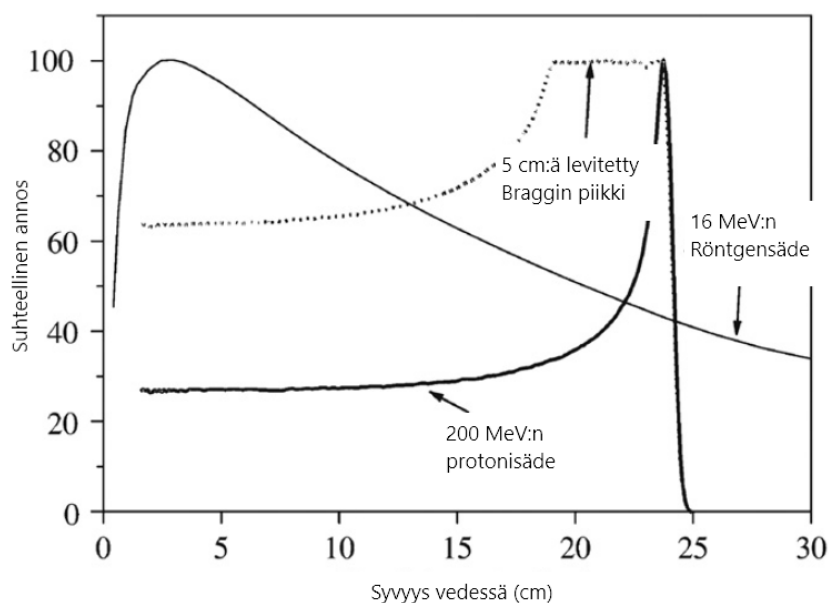


Kuvio 7. Hahmotelma syklotronin rakenteesta.

Protonihoidoissa yksittäisestä kiihdyttimestä voidaan saada hoitosäde useampaan hoituhuoneeseen käyttämällä magneetteja säteen kääntämiseen. Säteen kulkemisen aikana säteen halkaisija pidetään mahdollisimman pienenä. [4, s.529-531] Hoitokentän muodostaminen voidaan tehdä kahdella eri tavalla joko passiivisesti levittämällä tai skannaamalla. Passiivisessa levittämisessä käytetään ohuita metallilevyjä, jotka ovat valmistettu esimerkiksi lyijystä. Lyijyä käytetään sen korkean järjestysluvun vuoksi. Korkea järjestysluku mahdollistaa maksimaalisen hoitokentän levittäytymisen ja se mahdollistaa energiahäviön minimoinnin hoitokentän muodostamisessa. Skaanaamisessa käytetään magneetteja, jotka skannaavat säteen sen tilavuuden yli, jota halutaan hoitaa.

4.2 Protonihoitojen dosimetria ja vuorovaikutukset kudoksissa

Protonit vuorovaikuttavat kudosten atomien kanssa Coulombin - ja ydinvuorovaikutuksen avulla. Sähköisiä vuorovaikutuksia tapahtuu protonin ja kudosten elektronien, ja ydinvuorovaikutuksia protoniytimen ja kudosatomiin ytimien kanssa. Suurimmanosa energiasta protonit menettävät elektronien kanssa tapahtuvissa vuorovaikutuksissa. Verrattuna kahteen aikaisempaan hoitomuotoon, protonit vuorovaikuttavat kudoksien kanssa eri tavalla. Protonit menettävät energiansa aluksi hitaasti, jonka voi myös nähdä protonihoitojen syväannoskäyrästä 8. Tämä mahdollistaa pienen pinta-annoksen ja pienemmän annoksen syöpäkudosta ympäröivään kudokseen. [8,13]



Kuvio 8. Kuvaajassa on esitettyä 200 MeV protoneiden ja 16 MeV röntgensäteiden syväannoskäyrät. Lisäksi kuvaajasta näkee Braggin piikin, jossa on protonisäteilyn annosmaksimi noin 23 senttimetrin syvyydessä. Kuvassa on esitettyä myös 5 cm:n syvyydelle levitettyä Braggin piikin syväannoskäyrä. [10] (Kuvan tekstit käännetty suomeksi)

Protoneiden syväannoskäyrässä on Braggin piikki, joka on esitettyä kuviossa 8. Protonit menettävät suurimman osan energiastaan tietyssä syvyydessä, minkä vuoksi suurimman säteilyannoksen paikallistaminen tarkasti hoidettavaan syöpäkudokseen on mahdollista. Kohdistaminen tehdään muuttamalla hoitoenergiaa. [10, 11]

Elektronisäteilyn syväannoskäyrässä Braggin piikki ei näy syväannoskäyrässä, koska elektronit siroavat sivuttaissuunnassa huomattavasti protoneja enemmän. Yksittäiset elektronit muodostavat kuitenkin oman Braggin piikin, mutta piikki häviää kuvaajasta, koska tarkastellessa elektroneilaa piikit leviävät isolle syvyysvälille. Protonien lisäksi myös raskaampien ionien syväannoskäyrissä voi havaita Braggin piikin. [8]

5 Boorineutronikaappaushoidot

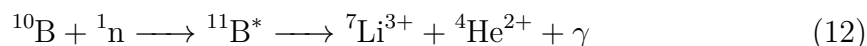
Neutronikaappaushoidot ovat protonihoitoja vanhempi konseptina, mutta sen kehitys on ollut hyvin ongelmallista ja idea on hylätty useampaan otteeseen. Ensimmäisen kerran hoitomuotoa on esitelty jo 1938. 1950-luvulta lähtien boorineutronikaappaushoitoja on tutkittu USAssa, Japanissa, Argentiinassa, Tsekkissä, Suomessa, Alankomaissa ja Ruotsissa. Japanissa BNCT:llä (*eng. Boron Neutron Capture Therapy*) on hoidettu noin 30 potilasta vuodessa, joiden syövälle ei ole muita mahdollisia hoitomuotoja ja syöpä on uusiutunut. [14] Suomessa BNCT:tä on tutkittu Otanie-messä käyttäen FiR-1 ydinreaktoria. Ydinreaktoreiden käyttö hoidoissa on lopettu. Nykyisin BNCT-tutkimukset ovat jatkuneet Helsingin yliopistollisessa sairaalassa, johon on saatu uusi laite hoitoja ja tutkimusta varten.

Ensimmäisissä BNCT-tutkimuksissa 1950-luvulla todettiin hoitojen aiheuttavan vakavia sivuvaikutuksia, kuten säteilyihottumaa ja syviä haavaumia. Nämä tutkimukset suoritettiin käyttämällä Brookhavenin tutkimusreaktoria hoitamaan pahalaatuista gliomaa eli hermotukikudoskasvainta. Muissa tutkimuksissa havaittiin aivoturvotusta, voimakasta shokkia, aivonekroosia, joiden vuoksi USA lopetti BNCT:n kehittämisen 1961. [15]

5.1 BNCT:n toimintaperiaate

BNCT:n toiminta perustuu boorin hajoamisreaktioon, joka saadaan aikaiseksi, kun B-10-isotooppi kaappaa neutronin ja muodostuu hyvin lyhytikäinen B-11-isotoppi [3]. B-11 hajoaa litiumiksi ja heliumiksi eli alfahiukkaseksi. Hajoamisreaktiota on esitetty reaktioyhtälössä 12. Hajoamisessa muodostuu myös matalaenerginen gammasäde, jonka energia on 478 keV:a. Gammasäteilyä muodostuu myös vedyn kaapatessa neutroni, jolloin muodostuu deuteroni ja 2,2 MeV:n gammasäde. Muodostuneiden litiumatomin ja alfahiukkasen liike-energiat ovat 0,84 ja 1,47 MeV:a. Litium atomi kulkee kudoksissa noin 5 mikrometriä ja alfahiukkanen noin 9 mikrometriä. Näiden hiukkasten saama liike-energia aiheuttaa vauriota syöpäsolujen DNA:ssa. Vauriot jäävät hyvin paikallisiksi hiukkasten lyhyen kantaman vuoksi. Syöpää ympäröivissä

kudoksissa boorin määrä ei tulisi ylittää viittä mikrogrammaa grammassa kudosta, jotta voidaan minimoida vauriot terveissä kudoksissa. Boorin määrä syöpäsolukudoksissa on noin 35 mikrogrammaa grammassa kudosta. Boori on valittu hoidoissa käytettäväksi aineeksi sen takia, että B-10-isotooppi ei itsessään ole kovin myrkyllinen ja boori kaappaa neutronin merkittävästi todennäköisemmin kuin muut kudoksissa olevat alkuaineet kuten vety.

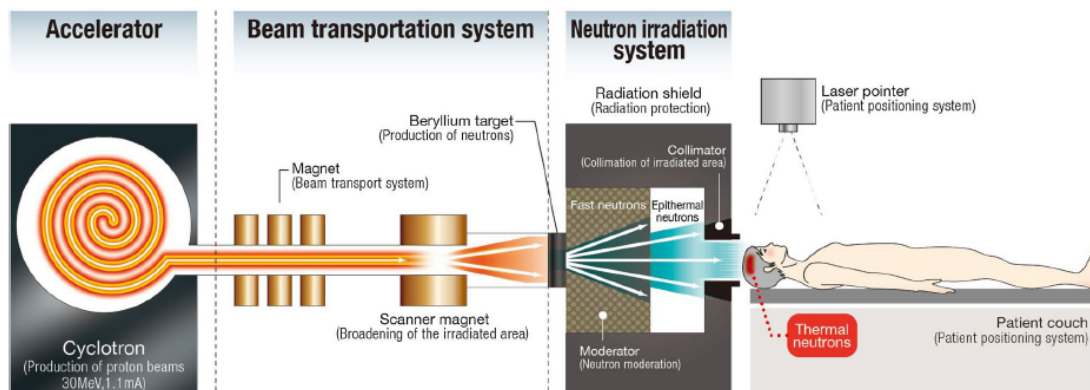


Ennen sädehoitojen aloittamista boori pitää saada syöpäkudoksiin. Tähän käytetään yleisesti kahta ainetta, jotka ovat boorifenyylialaniini (BPA) ja boorikaptaattinatrium (BSH). [14] Aineet annetaan suonensisäisesti. BPA annetaan sokeriliuoksena fruktoosi liuoksena ja BSH fysiologisena 50 %:na suolaliuoksena. Myös näiden yhdistelmiä on käytetty. [18] Hoidoissa on käytetty erilaisia annoskokoja, mutta yleensä BPA annokset ovat olleet välillä 250–500 mg/kg. 500 mg/kg on annettu kolmen tunnin aikana ensin 200 mg/kg/h vauhdilla kahden tunnin ajan ja viimeisen tunnin ajan 100 mg/kg/h vauhdilla. Tapauksissa, joissa on käytetty molempia, on annettu 5 grammaa BSH:ta ja 250 mg/kg BPA:ta. Turvalliseksi annokseksi BSH:ta on todettu olevan 100 mg/kg, joka voidaan antaa vauhdilla 1 mg/kg/min. [19]

5.2 Neutronilähde

BNCT:ssä neutronit tuotetaan kiihdyttämällä protoneja esimerkiksi 30 megaelektro-nivolttiin ja ohjaamalla ne esimerkiksi beryllium tai litium kohtioon, josta irtoaa neutroneja ydinreaktion seurauksena protonin törmätessä kohtioatomiin [14]. Tätä prosessia on mallinnettu kuviossa 9. Kyoton yliopiston ja Sumitomo Heavy Industries Ltd:n kehittämässä laitteessa käytetään Beryllium-9 kohtiota. Kohtion ja syklotronin lisäksi systeemissä on magneetteja, jotka ohjaavat protonit kohtioon.

Protonisuihkun levittäminen tehdään myös magneeteilla ennen kohtioon osumista. Kohtion jälkeen nopeat neutronit jarrutetaan haluttuun energiaan. BNCT:ssä käytetään termisiä ja epitermisiä neutronienergioita. Energiat ovat välillä 0–10 keV:a. Energisesti termiset (0–0,4 eV) neutronit etenevät kudoksissa vain noin 2,5 cm:n syvyyteen, jonka vuoksi hoidoissa käytetään yleensä epitermisellä energia-alueella 0,4 eV – 10 keV olevia neutroneja. Otaniemessä 1990-luvulla alkaneissa BNCT-tutkimuksissa neutroneja hidastettiin VTT:n kehittämällä materiaalilla nimeltään



Kuvio 9. Kaaviokuva kiihdytinpohjaisen BNCT:ssä käytetyn kiihdytin neutronilähde yhdistelmän rakenteesta [14]

FLUENTAL¹. [3, 16] Neutronimoderaattoreiden jälkeen laitteessa on kollimaattoreita, joilla säädellään kentän kokoa, kuten muissakin laitteissa. Helsingin yliopistollisessa sairaalassa (HUS) oleva Neutron Therapeuticsin NuBeam laite kiihdyttää protonit 2,6 MeV:n energiaan. [17] Tässä laitteessa neutronilähteenä käytetään litiumin ja protonin reaktiota, jossa muodostuu neutroni ja berylliumatomi. Reaktio on esitetty alla olevassa reaktioyhtälössä 13



5.3 Dosimetriaa boorineutronikaappaushoidoissa

BNCT:n dosimetria on monimutkaisempaa, kuin röntgen- tai elektronihoidoissa, koska säteilylle on neljä eri lähdettä. Tärkein säteilylähde on B-11-isotoopin hajoamisreaktio. Säteilyannosta tulee myös vetyatomeista kimpoavista neutroneista, jolloin myös ionisoitunut vetyatomi saa liike-energiaa. Gammasäteilyannosta muodostuu boori-11:ta hajoamisreaktiossa sekä neutronien fuusioituessaan vedyn kanssa muodostaen deuteriumia eli ${}^2\text{H}$:ta, jolloin vapautuu 2,2 MeV:n gammasäde. Neljäs osa annoksesta tulee protoniannoksesta, joka syntyy neutronien reagoidessa typen kanssa, jolloin muodostuu hiili-14-istoppi. Tässä reaktiossa vapautuu noin 0,626 MeV:ia energiaa protonin ja hiiliatomin liike-energiana. [3, s.109]

Valtaosa annoksesta tulee boorin ja neutronin välisestä ydinreaktiosta, koska alue jolta boori kaappaa neutronin on merkittävästi suurempi kuin vedyn tai typen.

¹Materiaali koostuu alumiinista, AlF_3 :sta ja LiF :sta.

Boorin vaikutuspinta-ala, jolta se kaappaa neutronin, on 3838 barnia eli 3838×10^{-28} neliometriä. Vety vaikutusala on 0.333 barnia ja typen 1.83 barnia. Boori kaappaa neutronin siis merkittävästi todennäköisemmin. Vetyä ja typpeä on kudoksissa kuitenkin merkittävästi enemmän, jonka vuoksi vedyn ja typen neutronikaappausreaktiot rajoittavat säteilytysaikaa reaktion aiheuttamien kudosaaurioiden takia. [3, s.110]

6 Päätäntö

Röntgen- ja elektronihoidot voidaan tehdä samoilla laitteilla. Erot näiden hoitomuotojen välillä johtuvat siitä, että varauksettomat fotonit ja negatiivisesti varautuneet elektronit vuorovaikuttavat kudoksissa eri tavalla. Erilaisten vuorovaikutusten takia näillä hiukkasilla on myös erilaiset syväannoskäyrät. Erot vuorovaikutuksissa vaikuttavat syvyyteen, jolle hoitoja voidaan tehdä. Elektronihoidoilla maksimihoitosyvyys on vain noin 6 cm, kun röntgenhoidoilla pystytään hoitamaan syvemmilläkin olevia kasvaimia.

Vaikka protoni- ja boorineutronikaappaushoidoissa laitteistot ovat vastaavat toisiaan nimellisesti, niiden erot ovat kuitenkin melko isoja, koska protonihoitojen tarvittavat energiat ovat melko isoja. Myös hoitomuotojen välillä on useita eroja, koska BNCT:ssä boori täytyy saada syöpäsoluihin ennen säteilytyksen aloittamista. Boorin kuljettamista varten on käytetty enimmäkseen kahta eri ainetta, jotka ovat BPA ja BSH. Protonihoidot ovat samankaltaisia röntgen- ja elektronihoidojen kanssa. Protonien käyttäytyminen kudoksissa on kuitenkin erilaista verrattuna fotoneihin tai elektroneihin, mikä mahdollistaa protonisäteiden ja maksimiannoksen kohdistamisen tarkasti syöpäkudokseen. Tällöin ympäröivän kudoksen vauriot ovat pienempiä ja tämän ansiosta voidaan ympäröivään kudokseen levinnyttä syöpääkin hoitaa normaaleilla säteilyannoksilla, jotka vastaavat tai ovat lähellä alkuperäistä säteilyannosta.

Röntgenhoitojen ja protonihoitojen välillä on tehty vertailevaa tutkimusta. [10, 11, 20] Tutkimuksissa protonihoitoihin suhtaudutaan positiivisesti tulevaisuuden hoitomuotona. Hoitoihin tarvittavien laitteistojen korkea hankintahinta ja yksittäisten hoitokertojen korkeampi hinta hidastavat protonihoitojen yleistymistä. Yksittäisten hoitokertojen hintaero kuitenkin tasoittuu osittain, koska röntgenhoidot tarvitsevat useampia hoitokertoja verrattuna protonihoitoihin. Jos syöpä pääsee leviämään sädehoitojen aikana, röntgenhoidoilla joudutaan levinnyttä syöpäkudosta hoitamaan pienemmillä säteilyannoksilla kuin alkuperäistä syöpäkudosta, koska syöpää ympäröivät kudokset ovat jo ärtyneet sädehoitojen aikana. Koska protonihoitojen annos pystytään kohdentamaan tarkemmin hoidettavaan kudokseen, ympäröivien kudok-

sien annos jää pienemmäksi. Tällöin hoitojen jatkaminen ei ole niin ongelmallista. Protonihoitoja on pystytty myös käyttämään tapauksissa, joissa syöpä on levinnyt sädehoitojen aikana, mutta ympäröivän kudoksen ärsytyksen takia sädehoitoja ei voida jatkaa. Protonihoitoja käyttäen, röntgenhoitojen sijaan, hoitoja on pystytty jatkamaan alkuperäisen suunnitelman mukaisilla annoksilla.

BNCT:tä on tähän mennessä käytetty lähinnä pään ja kaulan alueen syöpien hoidoissa. Tapaukset ovat monissa tutkimuksissa olleet sellaisia, joissa syöpä on uusiutunut, eikä muita hoitomuotoja voida käyttää aikaisempien hoitojen aiheuttaman ärsytyksen vuoksi. [14, 21] Kaulan alueen syöpien lisäksi on esitetty, että BNCT:tä voitaisiin soveltaa myös keuhkosityöpien hoidoissa positiivisten näyttöjen jälkeen. [14, 18] Joitakin tutkimuksia on myös tehty, joissa BNCT:llä on hoidettu rintasyöpää positiivisin lopputuloksien. Hoidot tarvitsevat vielä lisää tutkimuksia, ennen niiden aloittamista suuremmassa mittakaavassa.

Koska protoni- ja boorineutronikaappaushoitojen tarvitsema laitteisto vastaa toisiaan nimellisesti, herää kysymys kannattaisiko tulevaisuudessa tutkia näiden laitteiden yhdistämistä. Voisivatko laitteet toimia yhtä lailla rinnakkain, kuten röntgen- ja elektronihoidolaitteet toimivat. BNCT:tä varten laitteessa olisi kohtio neutronilähteenä, jonka voisi siirtää sivuun protonihoitoja annettaessa. Luultavasti hoitomuotojen välinen ero niiden tarvitseman energian välillä estää näiden yhdistämisen. BNCT:ssä käytettävät protonit kiihdytettäisiin joka tapauksessa protonihoitojen tarvitsemaan energiaan, jonka jälkeen ne hidastettaisiin BNCT:n tarvitsemaan energiaan. Jos tämän ylimääräisen energian voisi kerätä jotenkin ja käyttää hyödyksi johonkin voisi yhdistäminen olla mahdollista, mutta muuten näiden yhdistäminen on epätodennäköistä.

Lähteet

- [1] Pitkäniemi Janne, Malila Nea, Tanskanen Tomas, Degerlund Henna, Heikkinen Sanna, Seppä Karri, *Syöpä 2019 tilastoraportti Suomen syöpätalanteesta*, 2019, Suomen syöpärekisteri, Terveysten ja hyvinvoinninlaitos (THL), URL: https://syoparekisteri.fi/assets/files/2021/05/Syopa_2019_tilastoraportti.pdf (Viitattu: 20.5.2021)
- [2] Podgorsak E.B., *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*, INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA), 2005, ISBN 92-0-107304-6
- [3] Hosmane Narayan S, Maguire John A, Zhu Yinghuai, Takagi Masao, *Boron And Gadolinium Neutron Capture Therapy For Cancer Treatment*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2012, ISBN-13 978-981-4338-67-7
- [4] Khan Faiz M., Gibbons John, *Physics of Radiation Therapy*, 5th Edition, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business, 2014, ISBN 978-1-4511-8245-3
- [5] Pukkila Olavi, Sipilä Petri, *Säteily- ja ydinturvallisuus-kirjasarja, Osa 3, Säteilyn käyttö*, Säteilyturvakeskus (STUK), 2004, ISBN: 951-712-505-4 (pdf)
- [6] Hogstrom Kenneth, Almond Peter, "Review of electron beam therapy physics", *Phys. Med. Biol.* **51** (2006) R455–R489, DOI: 10.1088/0031-9155/51/13/R25
- [7] Valve Assi, *RapidArc-Hoitotekniikka eturauhassyövän hoidossa*, Pro gradu-tutkielma, Jyväskylän Yliopisto, 2011, jyx: <https://jyx.jyu.fi/handle/123456789/37376>
- [8] Tenhunen Mikko, *Sädehoidon fysiikkaa 1* -luentomoniste, Helsinki, 2014
- [9] Ikäheimonen Tarja, *Säteily- ja ydinturvallisuus-kirjasarja, Osa 1, Säteily ja sen havaitseminen*, Säteilyturvakeskus (STUK), 2002, ISBN: 951-712-503-8 (pdf)

- [10] Mohan Radhe, Grossahns David, "Proton Therapy - Present and Future", *Advanced Drug Delivery Reviews* **109** (2017) 26–44, DOI: 10.1016/j.addr.2016.11.006
- [11] Doyen Jérôme, Falk Alexander Tuan, Floquet Vincent, Hérault Joël, Hannoun-Lévi Jean-Michel, "Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy", *Cancer Treatment Reviews* **43** (2016) 104–112, DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.12.007
- [12] Randall D. Knight, *Physics for Scientists and Engineers*, 4th Edition, Pearson Education Limited, 2017, ISBN 978-1-292-15742-9
- [13] Baldev Paytal, "Dosimetry Aspects of Proton Therapy", *Technology in Cancer Research and Treatment* 2017(6), DOI: 10.1177/15330346070060S403
- [14] Suzuki Minoru, "Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era", *International Journal of Clinical Oncology* (2020) **25**:43–50 DOI: 10.1007/s10147-019-01480-4
- [15] Nedunchezian Kavita et al, "Boron Neutron Capture Therapy - A Literature Review", *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR vol. 10,12* (2016) DOI:10.7860/JCDR/2016/19890.9024
- [16] Savolainen Sauli et al., "Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences", *Physica Medica – European Journal of Medical Physics* **29**:3, P233-248, (2013), DOI: 10.1016/j.ejmp.2012.04.008
- [17] Neutron Therapeutics, "A Compact Neutron Source Designed for the Hospital Environment", URL: <http://www.neutrontherapeutics.com/technology/> (Viitattu 24.8.2021)
- [18] Timothy Malouff, et. al., "Boron Neutron Capture Therapy: A Review of Clinical Applications", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 May 1;**95**(1):404-410, DOI: 10.3389/fonc.2021.601820
- [19] Sauerwein Wolfgang., Bet Pierre, Wittig Andrea, "Drugs for BNCT: BSH and BPA", *Springer, Berlin, Heidelberg.* (2012), DOI: 10.1007/978-3-642-31334-9_8

- [20] Kamran Sophia, Light Jay, Efstathiou Jason, "Proton versus photon-based radiation therapy for prostate cancer: emerging evidence and considerations in the era of value-based cancer care", *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2019) **22**:509–521, DOI: 10.1038/s41391-019-0140-7
- [21] Haapaniemi Aaro, et. al., "Boron Neutron Capture Therapy in the Treatment of Recurrent Laryngeal Cancer", *Front. Oncol. February 2021* **11**:601820, DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.010
- [22] Dymova Mayya, Taskaev Sergey, Richter Vladimir, Kuligna Elena, "Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives", *Cancer Communications. 2020*; **40**:406–421, DOI: 10.1002/cac2.12089
- [23] Kageji T., Mizobuchi Y., Nagahiro S., Nakagawa Y., Kumada H., "Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma", *Applied Radiation and Isotopes* **69** (2011) 1823–1825, DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.05.029