

Hvordan atomkernefragmentering kan forbedre din kræftbehandling

Villads L. Jacobsen

Nøgleord: Kræftbehandling, kernefysik, stråling, cellebiologi

Påstand 1. *At fragmentere atomkerner inde i kroppen under en strålebehandling øger chancen for en succesfuld kræftbehandling.*

De fleste mennesker vil betragte stråling og atomkerner, der splittes ad, som noget yderst farligt, og det kan det i visse situationer også være. Forskellige strålingstyper har dog været brugt til behandling af kræft siden 1895 [1].

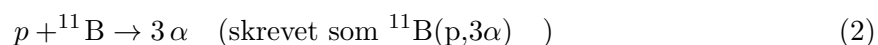
I Danmark etablerede vi Dansk Center for Partikelterapi på Skejby Sygehus i Aarhus, som behandlede den første patient i 2019. Her benyttede man dog ikke den højenergi-røntgenstråling, som typisk bruges til stråleterapi rundt omkring i verden. De brugte nemlig protonstråling.

Det er der en lang række grunde til. Blandt andet kan protoner deponere deres energi (og dermed den skade, de medbringer) mere lokalt i kræftvævet, hvilket skåner det raske væv. Udover disse mekanistiske fordele har protonterapi også vist betydelige forbedringer for patienterne i kliniske studier, både i forhold til overordnet overlevelse og reducere bivirkninger [2].

Atomfysik inde i kroppen

Protoner er en af de partikler, som generelt udgør kernen af atomer, og de vil derfor interagere med atomerne i kroppen anderledes end røntgenstråling. Protoner kan blandt andet kollideres med og fragmentere atomkerner samt indgå i en lang række kernefysiske processer. Dette har givet anledning til en række forståelsesspørgsmål og spekulationer blandt forskere gennem tiden.

Disse kernefragmenter kan blive dannet af både protoner og neutroner (protonens neutrale bror), som sammen udgør fundamentet for atomkerner. Nogle grundstoffer har dog højere sandsynlighed for at interagere og fragmentere end andre. Særligt grundstoffet bor spiller en stor rolle her. To varianter af grundstoffet, nemlig ^{10}B og ^{11}B , kan reagere meget kraftigt med enten protoner eller neutroner på følgende måde:



Disse fragmenterede atomkernestykker afsætter ofte endnu mere energi for hvert skridt, de bevæger sig igennem kroppen, end f.eks. protonen selv gør. Et fænomen kendt som lineær energioverførsel (LET). Stråling med høj LET har vist sig at have en øget effekt på cellers

overlevelse, hvor højere LET medfører, at flere celler dør. Dette beskrives ofte som en højere relativ biologisk effektivitet (RBE) [3].

Da neutroner også er et biprodukt af protonstråling, der rammer menneskekroppe, har det motiveret forskere til at spekulere på, hvorvidt man kunne bruge disse kernefysiske processer til at forbedre kræftbehandlingen. For eksempel ved at placere enten ^{10}B eller ^{11}B tæt på kræftknuden og udnytte, at de tungere α - (helium) eller ^7Li - (lithium) grundstoffer har en højere LET og dermed større chance for at slå kræftceller ihjel. Dette betegnes som proton-bor-terapi (PBCT) og neutron-bor-partikelterapi (NCEPT).

En voksende mængde forskning inden for PBCT og NCEPT har vist, at disse kernefragmenter kan spille en større biologisk rolle end hidtil antaget [4, 5]. Flere forskere har dog vist skepsis over for denne idé, da de mener, at hverken neutron-bor- eller proton-bor-reaktioner sker i høj nok grad til at påvirke behandlingen [6].

Eksperimenter og resultater

Derfor var vores første opgave at undersøge produktionen af helium og lithium fra de to processer. Computersimuleringer viste, at $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaktionerne genererede omkring 4000 gange mere høj-LET stråling end $^{11}\text{B}(p,3\alpha)$ reaktionerne under samme betingelser. Dette kunne også vises eksperimentelt, så vi gjorde brug af noget meget følsomt strålingsmåleudstyr fra Australien, der kaldes et mikrodosimeter [7]. Dette udstyr kan måle strålingseffekter ned på en størrelse, der er sammenlignelig med menneskeceller, og dermed forhåbentlig måle effekter, der er relevante for netop celler. Nogle af de målte data fra dette eksperiment kan ses i Figur 1.

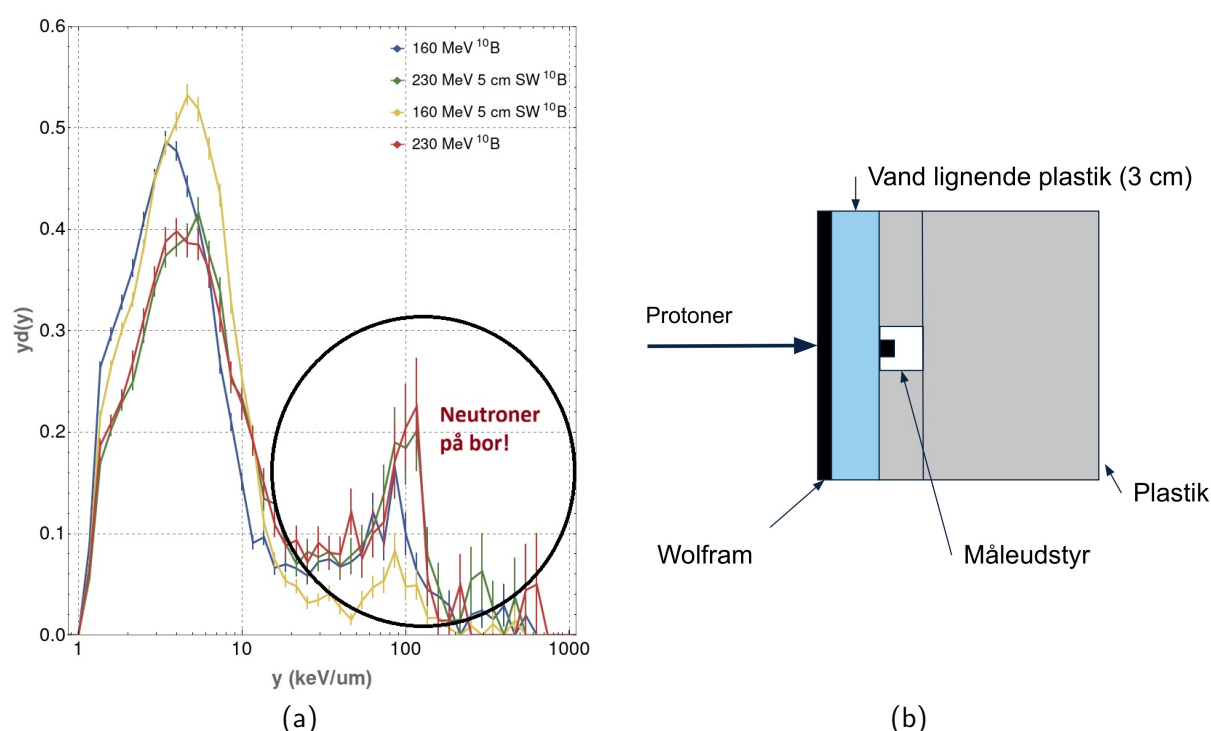


Figure 1: (a) Mikrodosimetrimålinger af $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ reaktioner i en protonstråle [8]. (b) Diagram over eksperimentet.

Figur 1 (b) viser en oversigt over eksperimentet. Her skydes højenergiprotonstråler ind på en metalplade lavet af wolfram; dette skaber flere neutroner, som blandes ind i strålingen, hvorefter den rammer vores måleudstyr (mikrodosimeteret). Vores måleudstyr havde oven

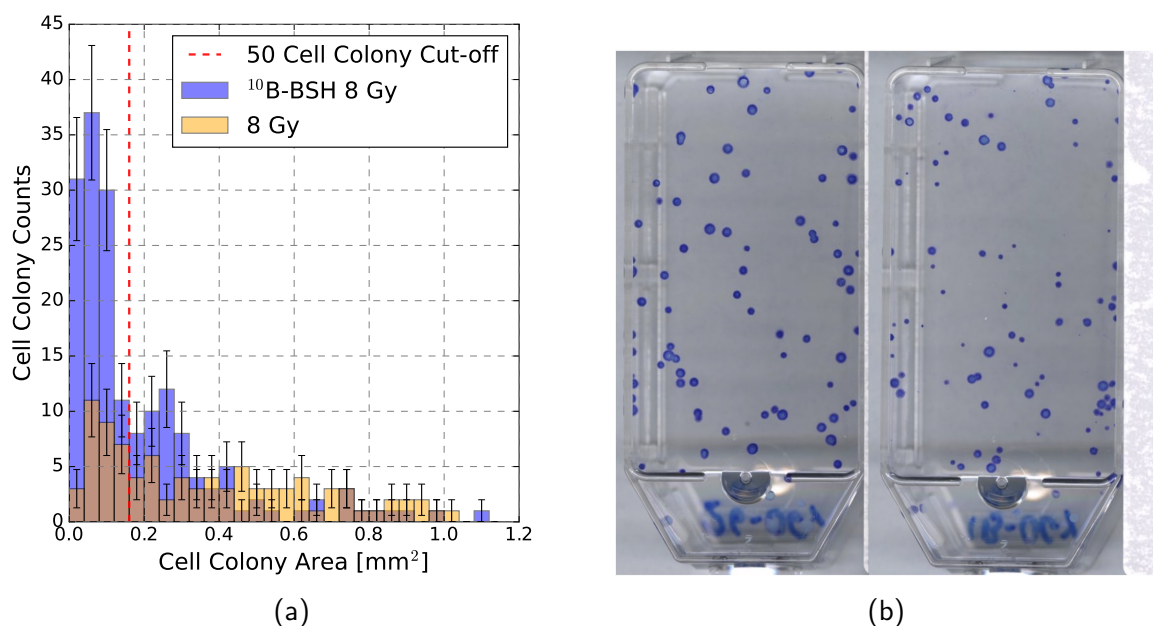


Figure 2: (a) Histogram over cellekolonistørrelser for 2 celleflasker. De blå søjler er celler, der har fået ^{10}B før bestråling, og de orange er uden. Den røde prikkede linje indikerer cellekolonier på en størrelse (0,16 mm²), der svarer til 50 celler i en koloni. (b) Billede af eksempler på cellekoloniflasker [8].

på apparatet fået påsat en tynd filmstribе, der indeholdt enten ^{10}B , ^{11}B eller en blanding. Resultatet fra denne måling kan ses i Figur 1 (a). Grafen viser, hvor meget energi strålingen påfører vores måleudstyr. Der ses to store udslag i de målte data. Det første og største ”peak” er målinger af protoner, der bevæger sig igennem måleudstyret. Det sekundære peak er α -partiklerne fra $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ -reaktionerne. Da vi så disse resultater, var vi meget chokerede og havde slet ikke forventet, at disse atomkernefragmenter kunne ses så tydeligt. Vi var ikke i stand til at måle nogle $^{11}\text{B}(\text{p},3\alpha)$ -reaktioner, så vi vurderede, at det nok var neutron-bor-reaktioner, som var de vigtigste.

Vi gik derfor straks i gang med at lave nogle celleforsøg, hvor cellerne blev eksponeret for ^{10}B før bestråling. Til eksperimentet benyttede vi V79-celler, som stammer fra lungevæv hos hamstere. Håbet var, at de neutroner, der bliver dannet i kroppen eller i wolframpladen under protonbestråling, ville reagere med ^{10}B -atomerne inde i cellerne og dermed udsende α -og ^7Li -partikler direkte ind på DNA’et i cellen. Det er ofte på denne måde, at både raske celler og kræftceller dør. Hvis et ^{10}B -atom kunne komme helt tæt på DNA’et, før neutroner rammer, så har man reelt en lille bombe, der går af. Det var vores plan.

Når celler gror, deler de sig, og har de delt sig nok gange, samler de sig i små klumper af celler, også kaldet cellekolonier. Et simpelt men effektivt mål for, om celler er ”døde”, er deres evne til at dele sig. Det er en generel erfaring inden for radiobiologi, at hvis en cellekoloni ikke vokser sig større end cirka 50 celler inden for en specifik tidsperiode, betragtes de som ”døde” [9]. Her skal ”død” forstås sådan, at de er blevet påført tilstrækkelig skade til, at strålingen har været effektiv.

Vi eksponerede derfor cellerne for ^{10}B inden bestråling, udførte bestrålingen (sammen med wolframpladen for at lave flere neutroner) og observerede vores celler de næste 5-6 dage for at se, hvor store kolonierne voksede sig. På Figur 2b ses to billeder af celler, der er blevet bestrålet. De blå cirkler er cellekolonier. Vi kan derfor ved brug af software tælle antallet af

kolonier og plotte, hvor store kolonierne er, og hvor mange der er af hver størrelse. Dette ses på Figur 2a.

Resultaterne af disse forsøg er komplekse at tolke. Når man ser på cellehistogrammet i Figur 2a, er der to væsentlige nuancer. For det første handler det ikke kun om at tælle antallet af kolonier over grænsen på 50 celler, men også om at se på fordelingen af de små kolonier samt tage højde for det oprindelige antal celler i flasken. Ud fra den klassiske tællemetode kunne vi faktisk ikke konkludere, at cellerne med ^{10}B eller ^{11}B havde en øget dødelighed.

Til gengæld afslører histogrammet noget andet: Celler uden bor danner langt flere *store* kolonier end dem, der har fået bor. Det kunne indikere, at selvom cellerne ikke dør øjeblikkeligt, så hæmmes deres vækst markant af atomkernefragmenteringen. Man spekulerer derfor på, om denne væksthæmning kan have positive kliniske konsekvenser, som den klassiske ”død/levende”-metrik overser.

Spørgsmålet er, hvilke målinger af celler i et laboratorium der bedst forudsiger resultatet i en patient. Det kræver flere dybdegående cellostudier at besvare. Resultaterne varierer nemlig meget afhængigt af celletypen. Flere forskere har eksempelvis vist, at prostatakraftceller (DU-145) og glioblastomceller (U251) udviser en særlig følsomhed over for denne potentielt nye terapiform [4, 10].

Perspektiver: Fremtidens strålekanon

Hvad betyder disse resultater for patienten og samfundet?

For det første åbner det døren for at behandle kræftformer, der i dag er modstandsdygtige over for stråling (såkaldte radioresistente tumorer). Ved at kombinere partikelterapi med et lokalt partikel-boost med høj LET fra $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ eller $^{11}\text{B}(\text{p},3\alpha)$, kan vi øge dosis i selve tumoren uden at skrue op for strålingen i det raske væv. Det kan potentielt føre til højere overlevelseshastigheder og færre bivirkninger for patienterne.

For det andet er metoden samfundsøkonomisk interessant. Vi behøver ikke bygge nye, dyre accelerators. Vi kan udnytte de eksisterende faciliteter, som Dansk Center for Partikelterapi, og blot tilføje et lægemiddel (bor-forbindelsen), der gør behandlingen mere effektiv for udvalgte patienter.

Forskningen rækker også ud over fysikkens grænser. Det er et tværfagligt møde mellem kernefysik, biologi og medicin. Særligt forståelsen af, hvorfor nogle celletyper reagerer kraftigt på denne behandlingsform, mens andre ikke gør, kræver et stærkt samarbejde mellem biologer og fysikere. I sidste ende skal metoden ud i klinikken, hvor lægerne tager over. Næste skridt kunne være at teste metoden i dyremodeller for at se, om effekten kan genfindes i en levende organisme, hvor blodgennemstrømning og bor-optagelse er mere kompleks. Hvis det lykkes, står vi med en ny, kraftfuld allieret i kampen mod kræft. En allieret, der virker ved at fragmentere atomkerner inde i kroppen.

References

- [1] W. A. Pusey, “Roentgen rays in the treatment of skin diseases and for the removal of hair,” *Journal of Cutaneous Diseases Including Syphilis*, vol. 18, pp. 302–318, 1900.
- [2] S. J. Frank, P. M. Busse, J. J. Lee, D. I. Rosenthal, M. Hernandez, D. M. Swanson, A. S. Garden, G. B. Gunn, S. H. Patel, J. W. Snider, D. J. Ma, J. K. Molitoris, N. Y. Lee, U. Parvathaneni, M. W. McDonald, N. S. Kalman, A. Lin, N. Mohammed, C. Henson, C. Hyde, G. K. Bajaj, S. R. Katz, R. Dagan, W. H. Morrison, J. P. Reddy, C. D. Fuller, S. J. Shah, J. Phan, G. M. Chronowski, L. Mayo, E. M. Sturgis, R. Ferrarotto, X. R.

- Zhu, X. Zhang, L. Wang, K. A. Hutcheson, A. K. El-Naggar, A. C. Moreno, A. Lee, M. T. Spiotto, N. D. Gross, S. Y. Lai, J. J. Liao, J. Paly, Z. Liao, R. L. Foote, J. Bates, M. Chambers, S. Chun, A. Kaiser, S. Lester, J. N. Lukens, L. McGee, M. Neben-Wittich, Q.-N. Nguyen, D. M. Routman, P. Schlembach, H. Skinner, M. Soike, J.-C. Rwigema, L. Wiederhold, P. Blanchard, I. Choi, A. Koong, H. Langendijk, R. Mohan, B. J. Carlson, A. Mapps, J. G. Sarmiento, M. Y. Teferra, W. Bosch, D. S. Followill, P. A. Taylor, S. Y. Fuentes, M. S. Ning, I. Toumazis, C. F. Wogan, B. D. Gracia, K. Fink, A. Grippin, J. Ma, E. A. Pettersen, R. M. Sareyeldin, C. Cronin, S. Muise, M. Johnson, K. Pyfferoen, B. Tranby, J. Leonard, S. Watkin, C. Eggleston, B. Barrow, J. Wolcott, J. Antonio, J. Brand, A. Cleverdon, M. Drake, E. Peters, C. Small, K. Clark, and R. Holder, “Proton versus photon radiotherapy for patients with oropharyngeal cancer in the USA: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial,” vol. 407, no. 10524, pp. 174–184. Publisher: Elsevier.
- [3] B. S. Sørensen, J. Overgaard, and N. Bassler, “In vitro RBE-LET dependence for multiple particle types,” *Acta Oncologica*, vol. 50, pp. 757–762, Aug. 2011. Publisher: Taylor & Francis _eprint: <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.582518>.
- [4] G. Cirrone, L. Manti, D. Margarone, G. Petringa, L. Giuffrida, A. Minopoli, A. Picciotto, G. Russo, F. Cammarata, P. Pisciotta, and others, “First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness,” *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, pp. 1–15, 2018. Publisher: Nature Publishing Group.
- [5] E. Mara, M. Clausen, S. Khachonkham, S. Deycmar, C. Pessy, W. Dörr, P. Kuess, D. Georg, and S. Gruber, “Investigating the impact of alpha/beta and LETd on relative biological effectiveness in scanned proton beams: An in vitro study based on human cell lines,” *Medical Physics*, vol. 47, no. 8, pp. 3691–3702, 2020. _eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mp.14212>.
- [6] A. Mazzone, P. Finocchiaro, S. L. Meo, and N. Colonna, “On the (un) effectiveness of proton boron capture in proton therapy,” *The European Physical Journal Plus*, vol. 134, no. 7, p. 361, 2019. Publisher: Springer Berlin Heidelberg.
- [7] L. T. Tran, D. Bolst, B. James, V. Pan, J. Vohradsky, S. Peracchi, L. Chartier, E. Debrot, S. Guatelli, M. Petasecca, and others, “Silicon 3D microdosimeters for advanced quality assurance in particle therapy,” *Applied Sciences*, vol. 12, no. 1, p. 328, 2021. Publisher: MDPI.
- [8] V. L. Jacobsen, V. A. Pan, L. T. Tran, J. Vohradsky, J. Bønnelykke, C. Schmidt Herø, J. G. Johansen, A. Tobias Frederiksen, B. Singers Sørensen, M. Busk, W. A. G. Sauerwein, A. B. Rosenfeld, and N. Bassler, “In-vitro and microdosimetric study of proton boron capture therapy and neutron capture enhanced proton therapy,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 70, p. 055008, Feb. 2025. Publisher: IOP Publishing.
- [9] N. A. Franken, H. M. Rodermond, J. Stap, J. Haveman, and C. Van Bree, “Clonogenic assay of cells in vitro,” *Nature Protocols*, vol. 1, no. 5, pp. 2315–2319, 2006. Publisher: Nature Publishing Group UK London.
- [10] O. Zahradníček, P. Kundrát, I. Danilova, P. Bláha, K. Pachnerová Brabcová, A. Jelínek Michaelidesová, J. Šolc, J. Vachelová, M. Navrátil, V. Vondráček, *et al.*, “Variations among glioblastoma cell lines in boron-mediated enhancement of cell killing by proton beams,” *Scientific Reports*, vol. 15, no. 1, p. 29453, 2025.