

Billede fra: <https://da.wikipedia.org/wiki/Brystkr%C3%A6ft>

Behandling af brystkræft – SRP 2020

Bioteknologi A og Fysik B

Resume

Opgaven undersøger behandling af brystkræft, som ved mutationer i tumorsuppressorgenerne BRCA1 og BRCA2 kan være nedarveligt. Kræftceller udvikler sig fra raske celler ved mutationer i regulerende gener, og immunforsvaret kan grundet det immunhæmmende miljø, som kræftcellerne i en tumor danner, ikke dræbe dem. Ioniserende stråling er en udbredt behandlingsform til at slå brystkræftceller ihjel. Til strålebehandling anvendes fotoner, hvis absorption kan beskrives ved $I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x}$. I opgavens forsøg er halveringstykkelsen bestemt for bly, medister og demineraliseret vand. Denne er henholdsvis 7,3 mm, 55 mm og 96 mm. Ved absorption af ioniserende stråling vil brystkræftcellernes DNA skades ved direkte eller indirekte påvirkning. Fotoner har en relativ høj halveringstykkelse i kroppen, hvilket kan antages ud fra det udførte forsøg, og det medfører skader på det raske væv med risiko for, at akutte skader og senskader opstår. I fremtiden vil behandling af brystkræft kunne foretages med protonterapi og CAR T-celleterapi, men de kræver begge og især CAR T-celleterapi mere forskning og udvikling for at blive udbredte behandlingsformer.

Indholdsfortegnelse

1. Indledning.....	1
2. Brystkræft.....	2
3. Udvikling fra somatisk celle til kræftcelle	3
4. Immunforsvaret	6
5. Ioniserende stråling	7
5.1 α -partiklers, protoners og elektroners vekselvirkning med atomer	8
5.2 Fotoners vekselvirkning med atomer	8
5.3 Absorption af ioniserende elektromagnetisk stråling	10
6. Absorption af gammastråling	12
6.1 Bestemmelse af halveringstykkelser.....	12
7. Ioniserende strålings påvirkning på brystkræftceller.....	16
8. Fordele og ulemper ved strålebehandling.....	18
9. Protonterapi	20
10. CAR T-celleterapi	21
11. Konklusion	23
12. Litteraturliste	24
12.1 Artikler og bøger	24
12.2 Internet.....	24
13. Bilag	25
13.1 Bilag 1	25
13.2 Bilag 2	26
13.3 Bilag 3	26
13.4 Bilag 4	27
13.5 Bilag 5	27
13.6 Bilag 6	28
13.7 Bilag 7	28
13.8 Bilag 8	28
13.9 Bilag 9	29
13.10 Bilag 10	29
13.11 Bilag 11	30

1. Indledning

Brystkræft er en af de mest hyppige kræftformer hos kvinder i Danmark, og derfor er behandlingen af denne vigtig.

Denne opgave indeholder en redegørelse for, hvad kræft er, og en forklaring på, hvorfor nedarvede mutationer i generne BRCA1 og BRCA2 giver større sandsynlighed for udvikling af brystkræft. Der redegøres for udviklingen fra en rask celle til en kræftcelle, hvor oncogener, tumorsuppressorgener, telomerase og angiogenese forklares yderligere. Herefter forklares det hvordan immunforsvarets T-dræberceller, som konsekvens af et immunhæmmende miljø, ikke kan dræbe kræftcellerne.

Efterfølgende redegøres der for absorption af ioniserende stråling, hvor der sættes fokus på absorption af fotoner, da de bruges til strålebehandling af brystkræft. Opgaven indeholder et forsøg med absorption af gammastråling, som udføres ved brug af Odder Gymnasiums udstyr, med formålet at bestemme halveringstykkelser i bly, medister og demineraliseret vand ved en fotonenergi på 0,662 MeV.

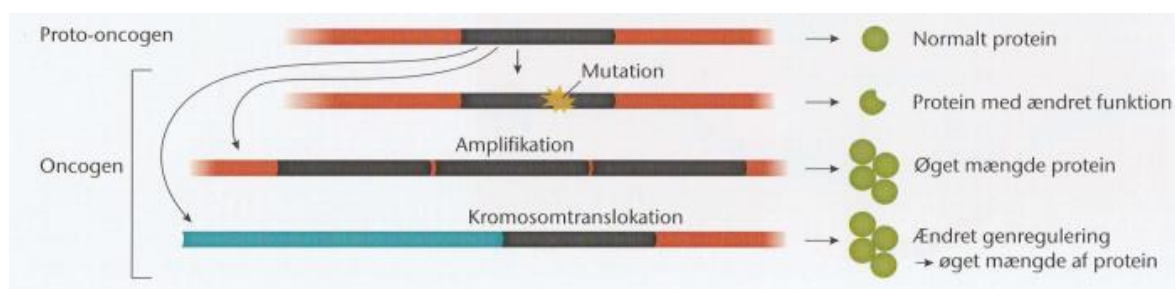
Direkte og indirekte påvirkning af ioniserende strålings på brystkræftceller forklares, og fordele og ulemper ved strålebehandling diskuteres med inddragelse af det udførte forsøg.

Afslutningsvist diskuteres protonterapi og CAR T-celleterapi, som fremtidige behandlingsformer for brystkræft.

nemlig mutationer i flere af cellens regulerende gener til, for at dette sker.¹² Udviklingen fra en celle til en kræftcelle vil i det følgende afsnit forklares.

3. Udvikling fra somatisk celle til kræftcelle

Udviklingen fra en normal somatisk celle¹³ til en kræftcelle foregår over tid, hvor den gradvist mister den fænotype¹⁴ den differentierede sig til og dens funktion.¹⁵ Selvom der i kræftceller er mange forskellige mutationer, har de alle ført til samme biologiske ændring i cellen så den har udviklet sig til en kræftcelle. Nogle af de første ændringer, der sker, går ud over den normale celle-til-celle-kommunikation, som opretholder celledivevægten¹⁶ ved signalmolekyler, som enten kan give væksthæmmende eller vækstblokerende signaler. Sker der en mutation i et af de gener, som sørger for celledivevægt, så der sendes signal om, at cellen skal vokse og dele sig, uden væksthæmmende signaler fra andre celler, er cellen begyndt på at blive til en kræftcelle, og er dermed en prækræftcelle.¹⁷ De gener, som regulerer celledivevægt, kaldes proto-oncogener. Disse kan blive til oncogener, som stimulerer til øget celledivevægt, hvis der sker ændringer, så proteinet, proto-oncogenerne koder for, enten ændres eller mængden af det øges. Hvordan dette kan ske illustreres på figur 1.



Figur 1: Ændringer som laver et proto-oncogen til et oncogen.

Ændringer i proteinets funktion sker altså, hvis der kommer en mutation i proto-oncogenet, som ændrer en aminosyre eller laver frameshift¹⁸. At der kommer øgede mængder protein kan enten ske ved amplifikation af genet, hvorved der bliver dannet flere proteiner i proteinsyntesen, fordi genet er

¹² Ringborg, Ulrik m.fl. 2004 s. 35

¹³ Kropscelle

¹⁴ Udtrykkelsen af generne

¹⁵ Egebo, Lone Als m.fl. 2019 s. 309

¹⁶ At der dør lige så mange celler som der dannes

¹⁷ Gehani, Simmi og Andreas Laustsen – www.biotechacademy.dk

¹⁸ Ændring i hvordan baserne aflæses til aminosyrer

gentaget flere gange efter hinanden, eller ved en kromosomtranslokation af proto-oncogenet, hvor det flyttes til et andet kromosom, som har en anden genregulering, som gør at genet udtrykkes mere.¹⁹

Celleligevægten bliver også vedligeholdt ved vækstblokerende signaler fra celler til andre celler. Sker der mutationer i de gener, hvis proteiner modtager disse signaler, vil cellevæksten ikke længere kunne blokeres udefra. Cellevækst og -deling kan dog også kontrolleres ind fra cellen ved tumorsuppressorgener, som tilbageholder væksten, hvis der er sket skader på DNA'et, således at cellen ikke kan dele sig, før de er repareret.²⁰ De proteiner, tumorsuppressorgener koder for, kan blandt andet være med til at stoppe cellecyklus, sætte gang i DNA-reparation, hvis der er sket et enkeltstrengs- eller dobbeltstrengsbrud i DNA'et, eller aktivere apoptose²¹, hvis skaderne i DNA'et er uoprettelige. Hvis tumorsuppressorgenerne inaktiveres vil prækræftcellen begynde at dele sig ukontrolleret og vil ikke kunne begå apoptose.²²

Selvom prækræftcellen kan dele sig uhæmmet og ikke kan lave apoptose, kan den ikke uden at aktivere genet for telomerase dele sig uendeligt.²³ Telomerase er et revers transskriptase enzym, der kan omskrive RNA til DNA, og kan derved forlænge telomererne i cellen ud fra en RNA-sekvens, den indeholder. Telomerer er en ikke-kodende DNA-sekvens bestående af nucleotidsekvensen²⁴ TTAGGG, der gentages op til 2500 gange.²⁵ På figur 2 ses hvorledes telomererne i celler, hvor telomerase ikke er aktiveret, bliver kortere, og hvorledes de i celler, hvor telomerase er aktiveret, bliver forlænget efter celledelinger.

¹⁹ Egebo, Lone Als m.fl. 2019 s. 310

²⁰ Gehani, Simmi og Andreas Laustsen – www.biotechacademy.dk

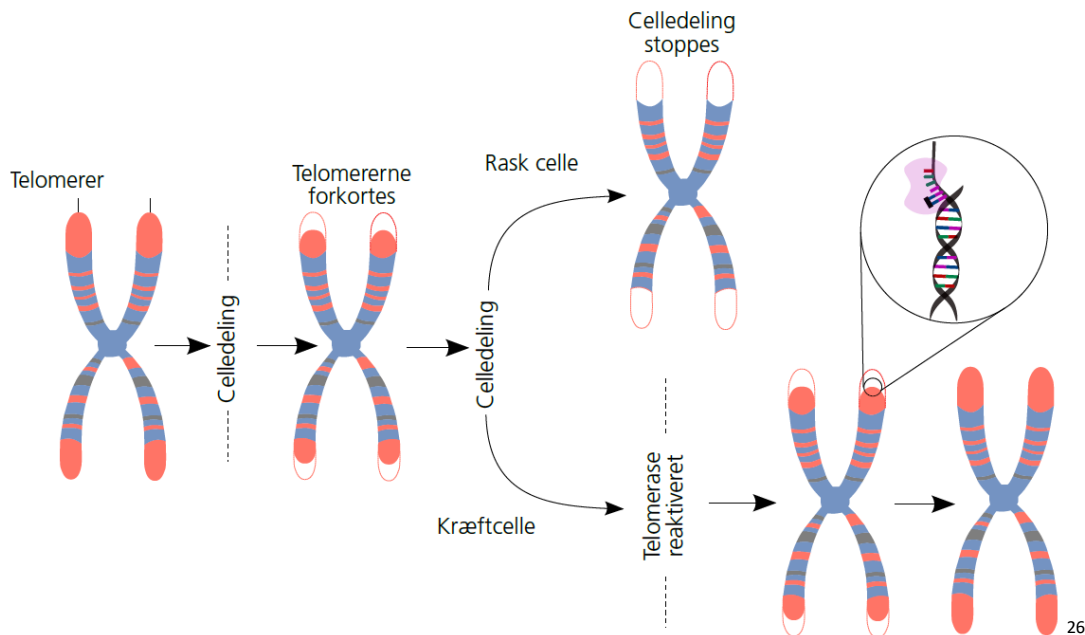
²¹ Programmeret celledød

²² Egebo, Lone Als m.fl. 2019 s. 312

²³ Gehani, Simmi og Andreas Laustsen – www.biotechacademy.dk

²⁴ Basesekvensen

²⁵ Egebo, Lone Als m.fl. 2019 s. 314-315



Figur 2: Telomererne i en celle hvor telomerase er aktiveret og i en celle hvor telomerase ikke er aktiveret.

Alle celler har for enden af deres kromosomer telomerer. Når cellen vil dele sig, skal DNA'et kopieres. Dette hjælper enzymet DNA-polymerase med, men den kan ikke kopiere kromosomenderne, da DNA-polymerase har brug for en RNA-primer for at binde sig til DNA'et. Der tabes derfor op mod 50 nucleotider fra telomererne ved hver replikation. Når længden af telomererne er blevet kritisk kort, vil cellen dø. Den kritiske længde nås efter ca. 50-70 replikationer. For prækræftceller vil denne kritiske længde ikke nås, når genet for telomerase er blevet aktiveret.²⁷

Når prækræftcellerne har vokset sig til en benign tumor med en størrelse på ca. 1mm³ skal der bruges mere blodtilførsel, for at de kan vokse videre.²⁸ Dette skyldes, at kræftcellerne begynder at mangle ilt og næringsstoffer. For tumorer i epithelvævet som brystkræft fås næringsstofferne og ilt fra blodet ved diffusion²⁹ i det ekstracellulære rum mellem kapillærerne og epithelvævet. Det ilt og de næringsstoffer, som diffunderer ind i epithelvævet, er ikke nok til at forsyne alle kræftcellerne og derfor begynder de at udsende enzymer og vækstfaktorer som stimulerer til dannelse af nye blodkar, angiogenese.³⁰

²⁶ Københavnsuniversitet "Dataanalyse og kræft" s. 10

²⁷ Egebo, Lone Als m.fl. 2019 s. 314-315

²⁸ Ringborg, Ulrik m.fl. 2004 s. 56

²⁹ Bevægelse af molekyler fra en høj til en lav koncentraion

³⁰ Pedersen, Henrik Blicher 2001 s. 144

Når tumoren bliver ved med at vokse, vil den på et tidspunkt invadere det væv, der er omkring den. Derved er den benigne tumor blevet til en malign tumor, og prækræftcellerne er blevet til kræftceller. Nogle kræftceller vil også metastasere ved at invadere blod- og lymfekar og transporteres derved rundt i kroppen, hvor de kan danne en metastase.³¹

4. Immunforsvaret

Man kan undre sig over, hvorfor immunforsvaret ikke sætter ind overfor kræftcellerne, da de fremmede antigener³², som bliver præsenteret på kræftcellens overflade i teorien skulle føre til, at immunforsvaret kan dræbe den. Når dette ikke sker, skyldes det et immunhæmmende miljø, som findes i maligne tumorer. Antigener bliver præsenteret på proteinet MHC-I, major histocompatibility complex klasse 1, som findes på cellers overflade. I en tumor vil der være forskel på hvilke antigener hver enkelt kræftcelle udtrykker. Dette skyldes, at der i kræftcellerne kan opstå forskellige mutationer, som gør, at proteinerne og dermed antigenerne er forskellige. For at antigenerne udtrykkes på celleoverfladen dannes et peptid-MCH-I-kompleks, som transporteres ud til celleoverfladen. De peptid-MCH-I-komplekser, som er på celleoverfladen, viser altså hvilke proteiner, der er inde i kræftcellen. Det er T-dræberceller³³, som kan binde sig til peptid-MCH-I-komplekserne ved deres T-cellereceptor, TCR, som er specifik for et bestemt peptid-MCH-I-kompleks. Hvis T-dræbercellen binder sig til et peptid-MCH-I-kompleks, hvor den ikke kan genkende antigenet, øger den først tiltrækningskraften til cellen, som kan holdes i 5-10 minutter, og udsender signalstoffer til andre immunceller. Derefter igangsætter T-dræberceller apoptose. Det immunhæmmende miljø ved en kræftcelle gør, at en normal T-dræbercelle inaktiveres. Tumoren kan ved at producere enzymer, der nedbryder næringstoffer, som T-dræbercellerne er følsomme overfor mangel på, undertrykke immunresponsen.³⁴ Aminosyren tryptophan er essentiel for T-dræbercellens prolifération og aktivering. Ved at producere enzymet indolamin 2,3-dioxygenase, IDO, som nedbryder tryptophan, kan tumoren således hæmme aktiveringen og proliférationen af T-dræberceller.³⁵ Derudover kan nogle kræftceller udsende kemokiner, som er signalmolekyler, der vil tiltrække regulatoriske T-celler, Tregs. Disse nedregulerer immunresponsen fra de andre T-celler ved at udskille cytokiner³⁶, som hæmmer T-dræberceller.³⁷ Ydermere kan

³¹ Gehani, Simmi og Andreas Laustsen – www.biotechacademy.dk

³² Nedbrudte stykker af cellensprotein på 8-13 aminosyrer

³³ Type af T-celler, som kan dræbe andre celler

³⁴ Søndergaard, Ib og Mads Duus Hjortsø 2016 s. 20-21, s. 67-68, s. 73, s. 75-76, s. 96 og s. 98-99

³⁵ Agger, Ralf m.fl. 2011 s. 392 og s. 395

³⁶ Signalmolekyler

³⁷ Søndergaard, Ib og Mads Duus Hjortsø 2016 s. 99

tumoren fremme forekomsten af myeloid-deriverende suppressorceller, MDSC, og tolerogene dendritiske celler, som ligesom Tregs er immunsuppressive celler. MDSC er umodne myeloide celler³⁸, der hæmmer T-dræbercelle-reaktioner. Disse celler ville normalt hurtigt modnes, men standses i det immunsupprimerede stadie. Tolerogene dendritiske celler er tolerans skabende dendritiske celler.³⁹ Dendritiske celler er immunforsvarsceller, som medvirker til aktivering af det adaptive forsvar⁴⁰, som T-dræbercellerne er en del af.⁴¹ De tolerogene dendritiske celler kan enten inducere anergi⁴² i stedet for at aktivere dem eller fremme udviklingen til inducérbare Treg-celler, iTreg. iTreg kan ligesom Treg-celler hæmme immunresponsen.⁴³ Alt dette medvirker til, at immunforsvaret ikke kan dræbe kræftcellerne, og man er derfor nødt til at dræbe dem på en anden måde som for eksempel ved brug af ioniserende stråling.

5. Ioniserende stråling

Ioniserende stråling er stråling, som har en høj nok energi til at ionisere atomer ved at rive en elektron løs fra atomet. Derudover kan ioniserende stråling også bryde bindinger i et molekyle, så dets kemiske egenskaber ændres. Ioniserende stråling kan altså skade kroppens celler herunder kræftceller, som udnyttes til kræftbehandling.

Fotoner er ioniserende elektromagnetisk stråling og bruges til ekstern strålebehandling af kræft. Ekstern strålebehandling gives fra en strålekanon med en lineær accelerator. I den lineære accelerator bliver elektroner accelereret ind mod et target, så der dannes røntgenstråling, som målrettes det område, der skal bestråles, lige inden de forlader strålekanonen.⁴⁴ Der findes også andre former for stråleterapi, men denne opgave beskæftiger sig kun med ekstern strålebehandling, da det efter kirurgi er en af de mest brugte behandlingsformer af brystkræft.⁴⁵ Udover fotoner kan α -partikler⁴⁶, elektroner og protoner også være ioniserende stråling. I de følgende afsnit vil vekselvirkning mellem ioniserende stråling og atomer gennemgås, hvor fokus er på fotoners vekselvirkning.

³⁸ Forstadier til celler i blodet

³⁹ Agger, Ralf m.fl. 2011 s. 392 og s. 395

⁴⁰ Det specifikke forsvar

⁴¹ Egebo, Lone Als m.fl. 2019 s. 142

⁴² Inaktivering af T-celler

⁴³ Agger, Ralf m.fl. 2011 s. 392 og s. 395

⁴⁴ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 7-8 og 133-136

⁴⁵ Sigaard, Lene og Anette Brieghel Birgens 2019 s. 101, s. 154 og s. 156

⁴⁶ Helium kerne

5.1 α -partiklers, protoners og elektroners vekselvirkning med atomer

α -partikler er ladede og relativt tunge og derfor vil de, når de ioniserer et atom næsten ikke ændre retning men bremses op og absorberes i retlinjede baner, hvor deres rækkevidde i et stof afhænger af stoffet og α -partiklens energi.⁴⁷

Rækkevidden for protoner afhænger kun af protonens energi. Protoner er lidt lettere end α -partikler og er også ladede. Den energi en proton afsætter per længde den bevæger sig ind i et stof, er omvendt proportional med kvadratet af dens hastighed. Så, når protonens hastighed er stor, vil den ikke afsætte så meget energi pr. længde, som når dens hastighed er lav. Dermed vil protonen, når den næsten er stille afgive det sidste af sin energi til de omkringliggende atomer og ionisere dem og er dermed blevet absorberet.⁴⁸

Elektroner er også ladede partikler, men er ikke så tunge, som α -partikler og protoner. Når den støder ind i en elektron i et atom, vil den indsendte elektron afbøjes, da deres masser er ens. En elektron kan også, hvis den har en stor energi, afbøjes ved at vekselvirke med et atoms kerne. Elektronen vil ved denne vekselvirkning blive accelereret og udsende derfor bremsestråling, som er elektromagnetisk stråling. Som konsekvens af at elektronerne bliver afbøjet, vil de blive bremset i en zigzagformet bane og alle elektroner vil derfor ikke nå lige langt ind i stoffet. Dog er der en maksimal rækkevidde for elektronerne, som afhænger af deres energi og stoffet. Ved denne er alle elektronerne blevet absorberet.⁴⁹

5.2 Fotoners vekselvirkning med atomer

Fotoner bremses også i en zigzagformet bane ved vekselvirkning med atomer, da de afbøjes. De tre væsentligste vekselvirkningsmekanismer for fotoner er, fotoelektrisk effekt, comptonspredning og pardannelse. Sandsynligheden for hvilken af disse vekselvirkningsmekanismer, der indtræffer, afhænger af fotonens energi, og det stof den vekselvirker med. Ved en fotonenergi på op til 30 keV er den fotoelektriske effekt den dominerende måde, hvorved en foton og et atom vekselvirker.⁵⁰ Ved den fotoelektriske effekt absorberes fotonen helt af atomet, da den afgiver al sin energi til en stærkt bunden elektron i en af de inderste skaller. Elektronen, som kaldes en fotoelektron, rives løs fra atomet, og atomet er derved blevet ioniseret.⁵¹

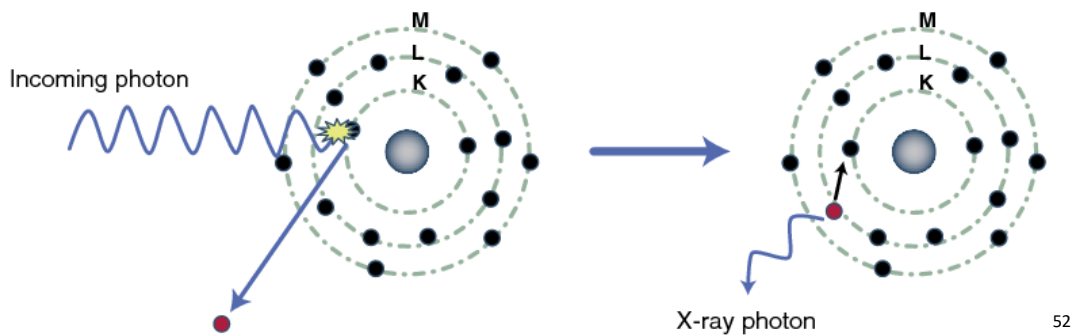
⁴⁷ Elvekjær, Finn og Torben Benoni 2007 s. 161

⁴⁸ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 149-150

⁴⁹ Elvekjær, Finn og Torben Benoni 2007 s. 161

⁵⁰ Christensen, Brian Krog 2005 s. 40

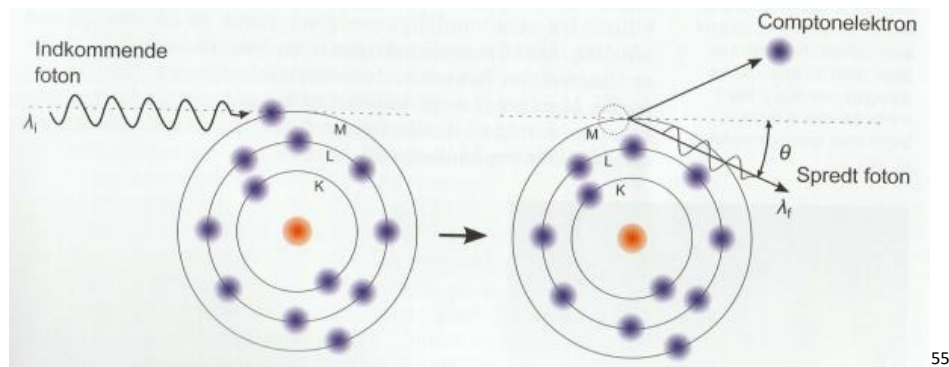
⁵¹ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 10-11



Figur 3: En indkommende foton, som vekselvirker med et atom ved fotoelektrisk effekt

I figur 3 vises, at fotoelektronen efterlader en tom plads i den skal, den var i. Denne fyldes op af en elektron fra en af de yderste skaller. Som konsekvens af, at en elektron falder ned i en skal tættere på kernen, udsendes der karakteristisk røntgenstråling, hvis energi er lig med energiforskellen mellem de to skaller.⁵³ Den karakteristiske røntgenstråling og fotoelektronen vil, når de er blevet udsendt fra atomet, kunne ionisere andre atomer og på den måde efterhånden afgive deres energi.

Hvis den indsendte foton har en energi mellem 30 keV og 10 MeV, er der størst sandsynlighed for, at fotonerne vil blive Comptonspredt, hvilket ses på figur 4.⁵⁴



Figur 4: En foton som vekselvirker med et atom ved Comptonspredning.

Ved Comptonspredning afgiver fotonen noget af sin energi til at løsrive en af elektronerne i de yderste skaller.⁵⁶ Den løsrevne elektron kaldes en Comptonelektron og kan ionisere andre atomer. Den indkommende foton bliver i processen med at afgive noget af sin energi til at ionisere atomet afbøjet.

⁵² Danad, Ibrahim m.fl. 2015 – www.semanticscholar.org

⁵³ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 10-11

⁵⁴ Christensen, Brian Krog 2005 s. 40

⁵⁵ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 13

⁵⁶ Christensen, Brian Krog 2005 s. 40

Den kaldes efter sammenstødet med elektronen en spredt foton. Vinklen θ mellem den indkommende og den spredte foton, som er illustreret på figur 4, kan bestemmes ud fra formlen

$$\lambda_f - \lambda_i = \frac{h}{m_0 \cdot c} (1 - \cos(\theta)) \quad (1)$$

Hvor λ_f er bølgelængden af den spredte foton, λ_i er bølgelængden for den indkommende foton, h er Plancks konstant⁵⁷, c er lysets hastighed i vakuum⁵⁸, og m_0 er massen af en elektron⁵⁹.

Den sidste væsentlige måde, hvorpå fotoner kan vekselvirke med stof, er ved pardannelse. For at denne vekselvirkning er mest sandsynlig, skal fotonenergien være over 10 MeV. Ved pardannelse vekselvirker fotonen med atomkernens elektriske felt og danner ved dette et elektron-positron-par. En positron er identisk med en elektron bort set fra, at dens ladning er positiv. Ved pardannelse bliver energi, E , omdannet til masse. Dette beskrives i Einsteins udtryk

$$E = m \cdot c^2 \quad (2)$$

Hvor m er massen af den partikel, som dannes, og c er lysets hastighed i vakuum.⁶⁰

Ud fra elektronens og positronens masse, kan man ved brug af formel 2 bestemme, at der skal en energi på 1,022 MeV til for at danne et elektron-positron-par. Den resterende energi fra fotonen omdannes til kinetisk energi. Dette gør, at elektronen og positronen har en høj fart, når de bevæger sig og vekselvirker med andre atomer. En positron og en elektron kan også, hvis de støder sammen danne to fotoner, hvorved masse bliver omdannet til energi. Denne proces kaldes en annihilationsproces.⁶¹

I det energiområde for fotoners energi, som bruges til ekstern stråleterapi, er det comptonspredning, der dominerer, dog vil fotoner i den høje ende af dette energiområde også vekselvirke ved pardannelse.⁶²

5.3 Absorption af ioniserende elektromagnetisk stråling

Når fotoner vekselvirker som beskrevet i foregående afsnit, mister de energi og bliver absorberet. De har dog ikke nogen bestemt rækkevidde, da der for en given længde kun er en vis sandsynlighed for

⁵⁷ $4,14 \cdot 10^{-15} eV \cdot s$

⁵⁸ $299792458 \frac{m}{s}$

⁵⁹ $9,11 \cdot 10^{-31} kg$

⁶⁰ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 13-16

⁶¹ Christensen, Brian Krog 2005 s. 40-41

⁶² Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 16

at fotonen bliver absorberet, hvilket gør at strålingen svækkes eksponentielt. Hvor meget fotoners intensitet, I , som er energi pr. areal pr. tid, svækkes ved at vekselvirke med et stof med tykkelsen x kan bestemmes ved formelen

$$I(x) = I_0 \cdot \left(\frac{1}{2}\right)^{\frac{x}{x_{\frac{1}{2}}}} \quad (3)$$

Hvor I_0 er begyndelsesintensiteten, og $x_{\frac{1}{2}}$ er halveringstykkelsen, som er den tykkelse af stoffet, der skal til for at halvere intensiteten af fotonerne.

Da intensiteten af den elektromagnetiske stråling aftager eksponentielt, kan den også udtrykkes som

$$I(x) = I_0 \cdot e^{\mu \cdot x} \quad (4)$$

Hvor μ er den lineære absorptionskoefficient, som er sandsynligheden for, at en foton vekselvirker med stoffet pr. længde. Da μ angiver sandsynligheden pr. længde stof, vil enheden for den være enheden for x opløftet i minus første, altså den omvendte af x . En eksponent ikke må have nogen enhed, så enheden for μ og enheden for x skal udligne hinanden.

μ hænger også sammen med halveringstykkelsen ved:

$$x_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{\mu} \quad (5)$$

For at bestemme halveringstykkelsen i et stof kan man plotte aktiviteten i stedet for intensiteten som funktion af tykkelsen af stoffet. Aktivitet, A , er defineret som henfald pr. tid og har enheden Bq.⁶⁴ Når der udsendes fotoner ved hvert henfald, vil aktiviteten være det samme som antal fotoner pr. tid. Intensiteten kan derved udtrykkes som aktivitet ganget med fotonenergien pr. areal, og fordi arealet og fotonenergien holdes konstant, er intensiteten proportional med aktiviteten. Ved at plotte aktiviteten som funktion af tykkelsen af et stof er halveringstykkelsen i forsøget beskrevet i næste afsnit bestemt.

⁶³ Christensen, Brian Krog 2005 s. 50

⁶⁴ Elvekjær, Finn og Torben Benoni 2007 s. 136

6. Absorption af gammastråling

Forsøget for absorption af gammastråling, γ -stråling, i bly, medister og demineraliseret vand blev udført den 5/3/2020 på Odder Gymnasium. γ -stråling er ligesom røntgenstråling ioniserende elektromagnetisk stråling, og det vil derfor absorberes af stoffer på samme måde som røntgenstråling.⁶⁵ Formålet med forsøget er at bestemme halveringstykkelsen i bly, medister og demineraliseret vand for fotoner med en energi på 0,662 MeV. Først blev der taget en måling af baggrundsstrålingen, hvorefter forsøget blev opstillet som vist på figur 5. I forsøget bruges to γ -kilder for at få en stor nok aktivitet, når afstanden mellem kilderne og Geiger-Müller røret, GM-røret, øges. Alle målinger af aktiviteten foretages i 60 sekunder, og er derfor i counts, c, pr. 60 sekunder. Første måleserie laves for absorption af γ -stråling i bly, hvor GM-røret og γ -kilderne er 3,2 cm fra hinanden. Første måling tages uden noget bly mellem γ -kilderne og GM-røret, og ved hver af de efterfølgende målinger ligges der en 2 mm blyplade mellem dem. Måleserien stoppes når aktiviteten er halveret. Anden måleserie laves for absorption af γ -stråling i medister, hvor afstanden mellem GM-røret og γ -kilderne øges til 4,5 cm for at få nok målinger til at lave en graf over aktiviteten som funktion af tykkelsen af medisteren. Måleserien laves som måleserie 1, der tilføjes bare 4 mm medister for hver måling, indtil der var nok målinger. Den sidste måleserie laves for absorption af γ -stråling i demineraliseret vand. Afstanden mellem GM-røret og γ -kilderne øges til 11 cm. Måleserien udføres som de to andre, og der tilsættes 1-2 cm demineraliseret vand ved hver måling, indtil måleglasset var fyldt helt op.⁶⁶ Tabellen med baggrundsstrålingen kan ses i bilag 2, og tabellerne med den målte aktivitet for måleserie 1, 2 og 3 kan ses i henholdsvis bilag 3, 4 og 5.



Figur 5: Forsøgsopstilling for forsøg med absorption af γ -stråling.

6.1 Bestemmelse af halveringstykkelsen

For at kunne bestemme halveringstykkelsen for bly, medister og vand skal aktiviteten i Bq bestemmes og korrigeres for baggrundsstråling.

Som eksempel beregnes den korrigerede aktivitet i Bq for målingen af aktiviteten ved 0 mm bly. Først omregnes aktiviteten til Bq.

⁶⁵ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 8

⁶⁶ Se forsøgsvejledningen i bilag 1

$$A = \frac{3229 \frac{c}{60s}}{60 s}$$

⇕

$$A = 53,817 \text{ Bq}$$

Derefter udregnes den korrigerede aktivitet, $A_{\text{korrigeret}}$, ved formlen:

$$A_{\text{korrigeret}} = A - A_{\text{baggrund}} \quad (6)$$

Hvor A er aktiviteten i Bq, og A_{baggrund} er aktiviteten for baggrundsstrålingen i Bq.

Den beregnede aktivitet i Bq for en tykkelse af bly på 0 mm og baggrundsstrålingen i Bq, som kan ses i bilag 6, indsættes i formel 6, hvorved den korrigerede aktivitet ved 0 mm bly bestemmes.

$$A_{\text{korrigeret}} = 53,817 \text{ Bq} - 0,60 \text{ Bq}$$

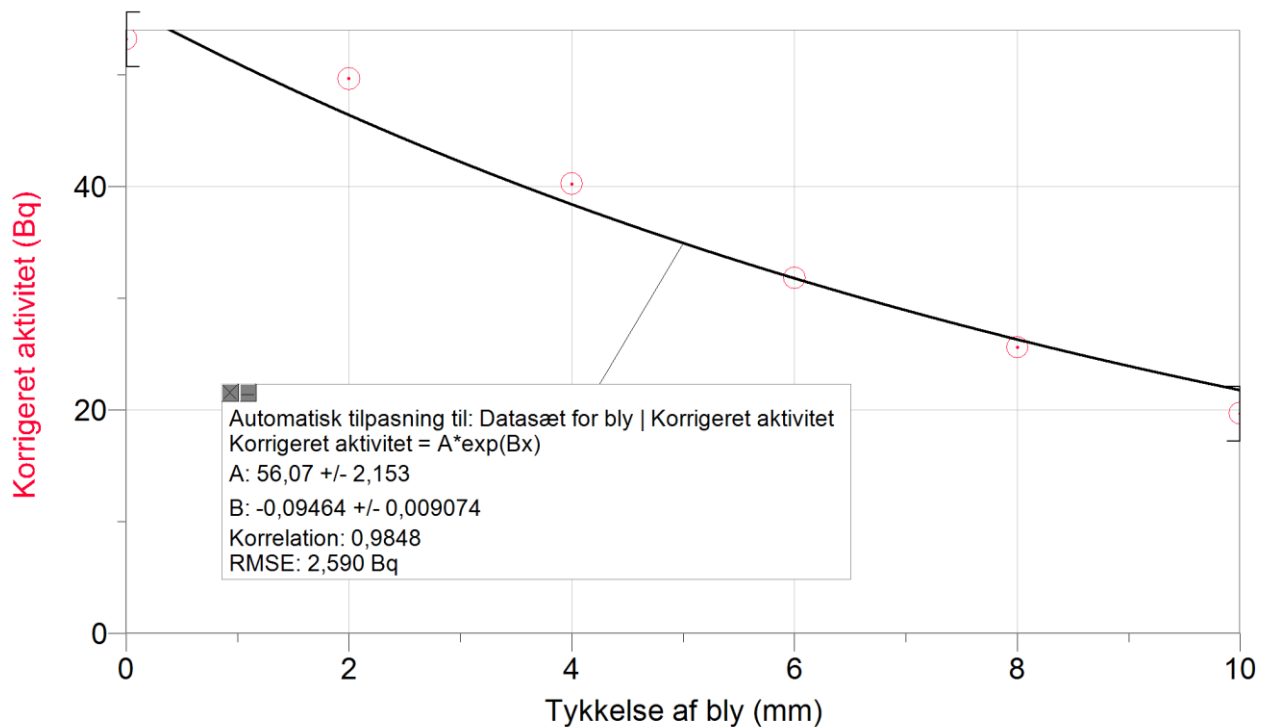
⇕

$$A_{\text{korrigeret}} = 53,217 \text{ Bq}$$

Alle aktiviteter målt i måleserierne omregnes til Bq og korrigeres på samme måde, som vist i eksemplet. I tabellen nedenfor ses de omregnede og korrigerede aktiviteter for måleserie 1. Tabeller med de omregnede og korrigerede aktiviteter for måleserie 2 og 3 ses i bilag 7 og 8.

Tykkelse af bly (mm)	A (c/60s)	A (Bq)	$A_{\text{korrigeret}}$ (Bq)
0,0	3229	53,817	53,217
2,0	3015	50,250	49,650
4,0	2451	40,850	40,250
6,0	1945	32,417	31,817
8,0	1573	26,217	25,617
10	1218	20,300	19,700

Den korrigerede aktivitet plottes som funktion af tykkelsen af det pågældende stof. Herunder ses grafen for korrigeret aktivitet i Bq som funktion af tykkelsen af bly i mm.



Figur 6: Korrigeret aktivitet i Bq som funktion af tykkelsen af bly i mm

Datapunkterne på grafen i figur 6 følger tilnærmelsesvist kurven for en eksponentiel funktion. Da korrelationen for grafen er over 0,96, hvilket er grænsen for om en graf accepteres som passende til datapunkterne, og der ikke ses nogen systematisk afvigelse på grafen. Dermed må absorptionen af γ -stråling i bly følge formel 4, hvor konstanten B svarer til μ og er grafen beregnet til $0,09464 \text{ mm}^{-1}$. Halveringstykkelsen kan derved bestemmes ud fra formel 5.

$$x_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln(2)}{0,09464 \text{ mm}^{-1}}$$

⇕

$$x_{\frac{1}{2}} = 7,3238 \text{ mm} \approx 7,3 \text{ mm}$$

Når halveringstykkelsen er udregnet, kan den procentvise afvigelse fra tabelværdien for halveringstykkelsen bestemmes. Dette gøres ved formelen

$$\% \text{ - vis afvigelse} = \frac{\text{målt værdi} - \text{tabelværdi}}{\text{tabelværdi}} \cdot 100\% \quad (7)$$

Tabelværdien for halveringstykkelsen i bly ved en fotonenergi på 0,662 MeV er 6,5 mm⁶⁷, og derudfra kan den procentvise afvigelse ved brug af formel 7 bestemmes.

$$\% - \text{vis afvigelse} = \frac{7,3238 \text{ mm} - 6,5 \text{ mm}}{6,5 \text{ mm}} \cdot 100\%$$

⇕

$$\% - \text{vis afvigelse} = 12,67\% \approx 13\%$$

For måleserie 2 og 3 følger datapunkterne på grafen for korrigeret aktivitet som funktion af henholdsvis tykkelsen af medister og højden af vand⁶⁸ også en eksponentiel kurve. μ kan herved aflæses på grafen og omregnes til halveringstykkelsen for disse to materialer på samme vis som for bly. For at kunne sammenligne halveringstykkelsen for demineraliseret vand med halveringstykkelsen for bly og medister omregnes μ for demineraliseret vand fra cm^{-1} til mm^{-1} . μ og $x_{\frac{1}{2}}$ kan ses i tabellen nedenfor. Den procentvise afvigelse fra tabelværdien er også anført i tabellen. Der er dog ikke en tabelværdi for medisteren, og derfor kan der heller ikke beregnes nogen procentvis afvigelse.

Stof	μ (mm^{-1})	$x_{\frac{1}{2}}$ (mm)	Tabelværdi for $x_{\frac{1}{2}}$ (mm)	Procentvis afvigelse (%)
Bly	0,09464	7,3	6,5	13
Medister	0,01258	55	—	—
Demineraliseret vand	0,007241	96	89 ⁶⁹	7,6

Selvom den procentvise afvigelse for medister ikke kan bestemmes, kan det antages, at den halveringstykkelse, som er blevet målt, har en procentvis afvigelse fra den faktiske halveringstykkelse på 13% eller under, idet forsøget med halveringstykkelsen for bly er et kontrolforsøg for om forsøgsudstyret kan bruges til at bestemme halveringstykkelsen af medister og demineraliseret vand. Den procentvise afvigelse for den eksperimentelt målte halveringstykkelse for bly er 13% og derfor må det antages, at måleudstyret, der er brugt, kan bruges til at bestemme halveringstykkelsen med en procentvis afvigelse fra den faktiske halveringstykkelse på 13% eller derunder. Dette bakkes op af at den

⁶⁷ Andersen, Erik Strandgaard m.fl. 2007 s. 218

⁶⁸ Graferne kan ses i bilag 9 og 10

⁶⁹ Andersen, Erik Strandgaard m.fl. 2007 s. 218

procentvise afvigelse for demineraliseret vands halveringstykkelsen er 7,6%. Den procentvise afvigelse for halveringstykkelsen af bly og demineraliseret vand er forbundet med nogle usikkerheder. For det første er tabelværdien aflæst på en graf, hvis akser er logaritmiske. Den brugte tabelværdi er derfor ikke den eksakte værdi for tabelværdien, da der ikke kan aflæses så præcist på grafen. For det andet kan den procentvise afvigelse også skyldes den usikkerhed, der er, for hvornår en radioaktiv kilde henfalder. Der er kun en vis sandsynlighed for, at en radioaktiv kilde henfalder pr. sekund. Dette er der forsøgt at tage hensyn til ved at måle aktiviteten over 60 sekunder og derudfra bestemme aktiviteten pr. sekund, men denne usikkerhed vil stadig kunne have indflydelse på den halveringstykkelse som bestemmes, da det ikke er sikkert, at der ved hver måling er sendt lige mange fotoner gennem stoffet.

Usikkerhederne ved forsøget kan nedbringes ved gentagelse af det. Ved at gentage forsøget får man mere måledata. Et gennemsnit kan tages af al dataet, hvorfra en mere præcis halveringstykkelse kan bestemmes. Ydermere ville man kunne optimere forsøget ved at lave det med γ -kilder, som udsender γ -stråling med andre energier. Dermed ville man kunne vise, at halveringstykkelsen, udover at afhænge af stoffet fotonerne sendes igennem, også afhænger af fotonenergien. At halveringstykkelsen afhænger af det stof, fotonerne sendes igennem, kan man slutte fra forsøget da halveringstykkelsen for bly er 7,3 mm, for medister er 55 mm og for demineraliseret vand er 96 mm, fordi der i hver måleserie kun er blevet varieret en variabel nemlig tykkelsen af stoffet. Da kroppen mest består af vand og væv, kan det ud fra forsøget siges at fotoner har en del længere halveringstykkelse i kroppen end i bly. Man kan ikke direkte sammenligne halveringstykkelsen for demineraliseret vand og medister med den halveringstykkelse, der vil være i kroppen, da der for det første er salte og ioner opløst i vand inde i kroppen. For det andet er medisterpålægget, der blev brugt, 71% grisekød⁷⁰. Dette vil sige, at der var andre stoffer som også absorberede fotonerne. For det tredje er grisekød og menneskevæv lidt forskelligt, og derfor må absorptionen af fotoner i vævene også være det. Derudover vil fotonerne i røntgenstråling også have en anden energi end de fotoner, der er brugt i dette forsøg, hvilket vil have indflydelse på absorptionen af dem.

7. Ioniserende strålings påvirkning på brystkræftceller

Når ioniserende stråling absorberes i væv, påvirker det cellerne. Brystkræftcellerne vil, når de behandles med stråling, påvirkes ved direkte eller indirekte påvirkning. Direkte påvirkning er når

⁷⁰ Se ingredienslisten i bilag 11

fotonerne rammer DNA'et direkte og vekselvirker med et af atomerne, der er i DNA-molekylet, så der sker et brud på DNA'et. Ca. 1/3 af DNA-skaderne ved bestråling med ioniserende stråling skyldes direkte påvirkning. De resterende 2/3 af DNA-skaderne forårsaget af ioniserende stråling sker ved indirekte påvirkning. Ved indirekte påvirkning vekselvirker fotonerne med atomer i cellens cytoplasma som forklaret i afsnit 5.2. Da cellens cytoplasma hovedsageligt består af vand, vil det oftest være et vandmolekyle fotonen vekselvirker med. Når fotonen vekselvirker med et vandmolekyle i cytoplasma, vil der dannes en kation⁷¹. Denne vil reagere med et andet vandmolekyle, og der vil blive dannet en ny kation og en fri radikal.⁷² En fri radikal er molekyler eller atomer, som har en uparret elektron og derfor er meget reaktionsvillig.⁷³ Der dannes også en fri radikal samt en anion⁷⁴, når elektronen som er løsrevet fra vandmolekylet, reagerer med et molekyle. Hvis de frie radikaler når DNA'et, kan de reagere med det og bryde bindinger, så der kommer brud i DNA'et. Alt efter hvilket slags brud der sker på DNA'et, kan det være nemmere eller svære for brystkræftcellen at reparere det. Hvis der sker et enkeltstrengsbrud, eller hvis begge DNA-streng er brudt, men brudene er et stykke fra hinanden kan brystkræftcellen godt reparere dem. Hvis der til gengæld sker et dobbeltstrengsbrud, hvor bruddet på begge DNA-streng er tæt på hinanden, er det svært for brystkræftcellen at reparere det.⁷⁵

Kroppens celler vil også påvirkes af den ioniserende stråling, så for at skåne kroppens raske celler, når man behandler brystkræftceller med strålebehandling, fraktionerer man behandlingen. I stedet for at give den fulde dosis på en gang, deles den altså op i bider. Dosis er den energimængde, strålingen afsætter pr. kg væv, når det vekselvirker med vævet. Dosis betegnes med bogstavet D og har enheden Gray, Gy. D beregnes ved

$$D = \frac{E}{m} \quad (8)$$

Hvor E er den afsatte energi fra strålingen og m er massen af det væv som bestråles. Da SI-enheden for E er Joule, og for m er kg, må $Gy = \frac{J}{kg}$.⁷⁶

⁷¹ Positiv ion

⁷² Christensen, Brian Krog 2005 s. 60

⁷³ Fischer, Flemming 2015 s. 59

⁷⁴ Negativ ion

⁷⁵ Christensen, Brian Krog 2005 s. 60-61

⁷⁶ Christensen, Brian Krog 2005 s. 39 og s. 67

Hvilken dosis kræftsvulsten skal have, og hvor stor en dosis det omkringliggende væv må få, for at det ikke tager for meget skade er vigtigt, når man tilrettelægger strålebehandling. Brystkræft skal have en relativ høj dosis på 50 Gy, men man skal samtidig passe på at hjertet ikke får en for høj dosis. Ved at fraktionere strålebehandlingen kan man give en høj dosis til tumoren uden at skade det omkringliggende væv for meget, da det imellem behandlingerne kan nå at reparere sig selv.⁷⁷

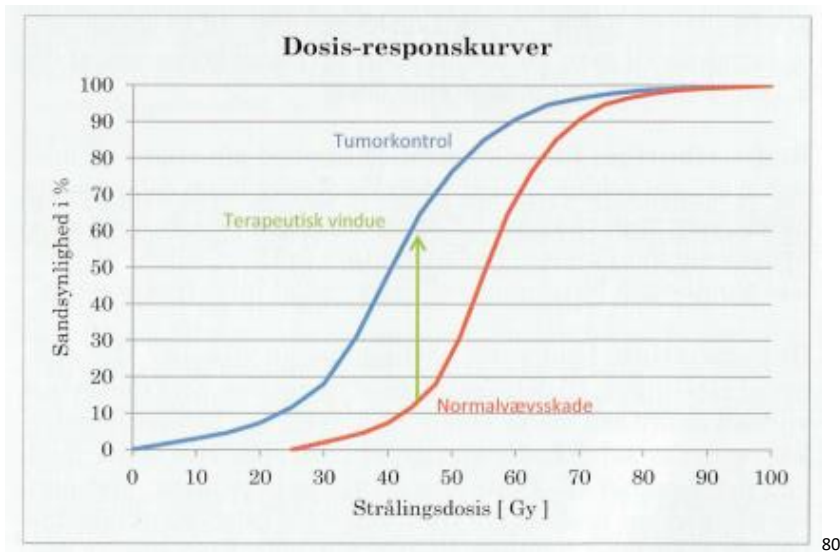
8. Fordele og ulemper ved strålebehandling

Ved at fraktionere strålebehandlingen kan man skåne det raske væv men mellem fraktionerne vil kræftcellerne ligesom raske celler kunne reparere sig selv.⁷⁸ Dette er en ulempe, da man gerne vil dræbe dem, men de kan ikke reparere sig lige så godt som de raske. Selvom det raske væv kan reparere sig, vil det alligevel tage skade, og der vil kunne komme både akutte skader eller senskader. De akutte skader er oftest reversible og opstår normalt 1-2 uger inde i behandlingen og begynder normalt at aftage omkring 1-2 uger efter behandlingen. Senskader er derimod oftest irreversible og kan derfor have en stor indflydelse på resten af en patients liv. De kan opstå få måneder efter, at behandlingen er stoppet, eller først efter flere år.⁷⁹ Skaderne afhænger af, hvor meget dosis det raske væv og de omkringliggende organer får. Det er altså en balancegang mellem at give tumoren en så stor dosis som muligt, mens man skåner det omkringliggende væv og organer. Ved behandlingen forsøges det at finde det terapeutiske vindue, som kan ses på figur 7, hvor kræftcellerne får en så stor dosis som mulig, mens skaderne på det normale væv er på et acceptabelt niveau.

⁷⁷ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 36-38

⁷⁸ Christensen, Brian Krog 2005 s. 67

⁷⁹ Sigaard, Lene og Anette Brieghel Birgens 2019 s. 307-308



Figur 7: Dosisresponskurver hvor sandsynligheden for tumorkontrol er normalvævsskade som funktion af strålingsdosis er plottet. På grafen er det terapeutiske vindue indtegnet

Det kan ikke altid lade sig gøre at opfylde både høj dosis for tumoren og lav dosis i det normale væv, hvilket resulterer i, at man bliver nødt til at vælge. Enten får patienten sandsynligvis flere eller stærkere bivirkninger, eller også kan den ønskede dosis ikke gives til tumoren, hvorved behandlingen ikke er så effektiv. At give en for stor dosis til kroppens vigtige organer kan i værste fald være fatalt, og det kan derfor være nødvendigt at nedprioritere effektiviteten af behandlingen, for at patienten overlever.

En anden måde at minimere skaderne på det raske væv er ved at bestråle fra flere vinkler.⁸¹ Dosis gives derved fra flere vinkler, hvorved det raske væv ved hver vinkel ikke bestråles så meget, mens tumoren får den største mængde stråling.

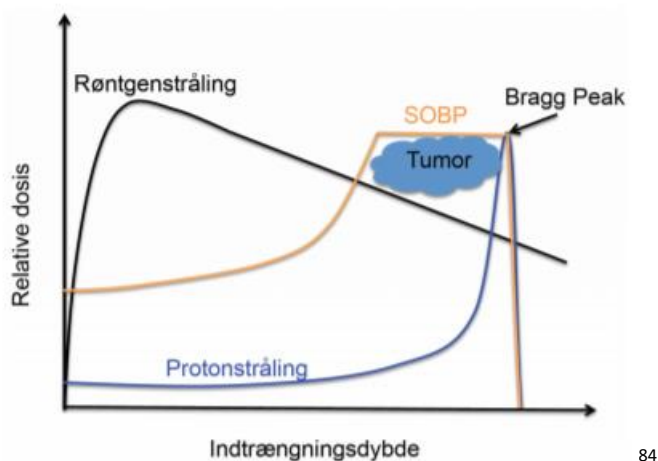
Et af problemerne ved strålebehandling er, at fotonerne ikke stopper ved en bestemt rækkevidde. De vil derfor beskadige vævet hele vejen gennem kroppen. Kroppen består mest af vand og væv og derfor vil halveringstykkelsen i kroppen være forholdsvis stor i forhold til andre stoffer man bruger til at stoppe stråling. Dette kan ses ud fra forsøget forklaret i afsnit 6. Konsekvensen af, at halveringstykkelsen er stor i kroppen, er, at der er mange af kroppens celler, som vil komme til at vekselvirke med fotonerne. Det kan derfor ikke undgås at kroppen tager skade af behandlingen som beskrevet ovenfor.

⁸⁰ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 38

⁸¹ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 136

9. Protonterapi

Protonterapi er den nyest behandlingsform indenfor ekstern strålebehandling, som i Danmark for første gang blev taget i brug i januar 2019. Til protonterapi benyttes hydrogenatomets kerne, som består af en proton. Den sendes afsted med en hastighed på op til 60 procent af lysets hastighed⁸² og en energi på op til 250 MeV. Protoner vekselvirker med vævet, som er beskrevet i afsnit 5.1, og skader derfor det omkringliggende væv til tumoren mindre end ved traditionel strålebehandling. Det omkringliggende væv vil ikke blive ioniseret i samme grad som ved traditionel strålebehandling, da protonerne når de har en høj hastighed kun afsætter lidt energi i vævet. Ved at beregne, hvilken hastighed protonerne skal komme ind i vævet med, for at de næsten ligger stille i tumoren og derved afgiver al deres resterende energi til ionisering af kræftcellerne, kan man ramme brystkræftcellerne meget præcist. Der hvor protonerne afsætter hovedparten af deres energi og dermed den største dosis kaldes Bragg-peak.⁸³



84

Figur 8: Dybde-dosiskurve med relativ dosis som funktion af indtrængningsdybde for røntgen- og protonstråling.

På figur 8 ses en dybde-dosiskurve for proton- og røntgenstråling, hvor protonstråling er den blå graf, røntgenstråling er den sorte graf, og den orange graf er for Spread Out Bragg Peak, SOBP. For røntgenstråling er den afsatte dosis i starten størst hvorefter det falder lineært. For protonstråling afsættes der ikke meget dosis i starten, da den stadig har en høj hastighed. Lige inden protonen bliver stoppet, afsætter den mest energi, dvs. Bragg peak. I hvilken dybde Bragg peak er, bestemmes af protonens energi og dermed hastighed, når den trænger ind i vævet, og derfor kan man ved at stråle med protoner

⁸² Weber, Mette Vinter januar 2019 s. 12-13

⁸³ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 3146 og s. 148-149

⁸⁴ Bræmer-Jensen, Pernille og Ulrik I. Uggerhøj juni 2017 s. 13

med forskellig energi give en hel tumor høj dosis. Bragg peak bliver derfor til SOBP. Tumoren kan altså blive bestrålet med den højest mulige dosis, men det normale væv foran tumoren skånes ved at få den mindst mulige dosis. Dette er en klar fordel i forhold til røntgenstråling, hvor det normale væv rundt om tumoren får en større dosis end kræftcellerne, hvilket giver flere bivirkninger. Det væv der ligger bag ved tumoren bliver i modsætning til ved røntgenstråling næsten ikke beskadiget, da protonen ved Bragg peak afgiver dens energi og dermed ikke kan ionisere længere. Vigtige organer som ligger bag ved tumoren kan derved skånes.⁸⁵ At protonerne stopper ved en meget præcis dybde, er styrken, men dog også svagheden ved protonterapi. Dette betyder at hvis den patient, som behandles med protonterapi, ligger bare en smule forkert vil protonerne afgive energien til raske celler i stedet for kræftcellerne. De raske celler vil tage stor skade heraf, da protonerne forårsager flere dobbeltstrengsbrud på DNA'et i Bragg peak og dermed giver en større biologisk skade end fotoner gør.⁸⁶ Nogle kvinder med brystkræft i venstre bryst får protonterapi, da det for dem ikke er muligt at få almindelig strålebehandling uden at bestråle hjertet for meget, hvilket giver risiko for blodprop senere i livet.⁸⁷ Det kan dog tænkes, at der i fremtiden vil være flere med brystkræft som behandles med protonterapi, når der er forsket mere i, hvordan man kan bestråle tumorer, som bevæger sig med protoner. Tumorer i brystet vil bevæge sig under behandling, da brystet bevæger sig når man trækker vejret, hvilket kan resultere i at protonerne afgiver deres energi til raske celler. Protonterapi vil i fremtiden kunne bruges til at dræbe metastaser fra brystkræft i eller tæt på vigtige organer.

10. CAR T-celleterapi

Metastaser er svære at behandle og er derfor skyld i mange dødsfald. En af de nye immunterapier, hvor patientens egne immunceller bruges, er CAR T-celleterapi. CAR står for chimeric antigen receptor,⁸⁸ og er en receptor på celleoverfladen, som består af et antistof⁸⁹ bundet til TCR's intracellulære domæne. Antistoffet bliver modificeret til at kunne binde sig til et specifikt antigen, som kun findes på kræftcellerne. T-dræbercellerne bliver ved en viral vektor⁹⁰ genetisk modificeret til at udtrykke CAR samt et eller flere kostimulerende domæner som hjælper med proliferation og aktivering

⁸⁵ Bræmer-Jensen, Pernille og Ulrik I. Uggerhøj juni 2017 s. 13

⁸⁶ Nyvang, Lars m.fl. 2018 s. 3146 og s. 150

⁸⁷ Weber, Mette Vinter januar 2019 s. 12-13

⁸⁸ CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers – www.cancer.gov

⁸⁹ Antigenbindende immunglobulinmolekyle

⁹⁰ En død virus som bruges til at transformere fremmed DNA ind i en organisme

af CAR T-cellerne. Transformationen af T-cellerne foregår in vitro, udenfor kroppen⁹¹, og denne proces kan tage 7-14 dage.⁹² Den lange tid før CAR T-cellerne kan indføres intravenøst i patienten igen skyldes at CAR T-cellerne, når CAR-genet er transformeret ind i dem, skal dele sig, hvilket stimuleres af cytokiner. Til sidst skal de kontrolleres for om transformationen er sket succesfuldt, så de kan dræbe kræftcellerne. Inden CAR T-cellerne indsprøjtes i patienten skal de have en kort forbehandling med kemoterapi for at dræbe nogle af T-cellerne, der er i kroppen.⁹³ Når de mange CAR T-celler er blevet indsprøjtet, vil de udsende cytokiner, når de finder en kræftcelle. Dette kan resultere i cytokine release syndrome, CRS, hvor den store mængde af frigivne cytokiner kan føre til høj feber og et fald i blodtrykket, som i værste fald kan være fatale.

Fra forsøg hvor CAR T-celler er blevet brugt til at behandle kræft er det især hos børn med B-celle leukæmi, man har set stor helbredelse, dog har man i solide tumorer ikke set samme effekt. Dette kan til dels skyldes det immunhæmmende miljø, som tumorer kan lave, hvilket er beskrevet i afsnit 4.⁹⁴ For at en CAR T-celle skal kunne dræbe kræftceller i en tumor skal den altså genetisk modificeres til at kunne overleve i tumorens immunhæmmende miljø. Disse CAR T-celler kaldes armored CAR T-celler og studier viser, at de har en større anti-tumor effekt end almindelige CAR T-celler men er stadig under udvikling.⁹⁵ En anden udfordring ved brug af CAR T-celler i solide tumorer er, at det er svært at finde antigener, som er specifikke til kræftcellerne i tumoren.⁹⁶ En årsag til dette er at der, som beskrevet i afsnit 4, er mange forskellige kræftceller inden i en tumor, hvilket gør det svært at identificere et antigen, som de alle har. Derudover udtrykkes mange af de antigener kræftcellerne udtrykker også på raske celler. Når der er så mange problemer med at få CAR T-celler til at virke i tumorer og forskerne ikke har givet op skyldes det, at der er et stort potentiale for CAR T-cellerne. For brystkræft kan CAR T-celler især bruges til at bekæmpe metastaser rundt om i kroppen, da de ellers bekæmpes med kemoterapi.

⁹¹ Müller, Klaus m.fl. 14. oktober 2019 s. 1966

⁹² CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers – www.cancer.gov

⁹³ Müller, Klaus m.fl. 14. oktober 2019 s. 1966

⁹⁴ CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers – www.cancer.gov

⁹⁵ Yeku, Oladapo O. og Renier J. Brentjens april 2016 - www.ncbi.nlm.nih.gov

⁹⁶ CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers – www.cancer.gov

11. Konklusion

Kræft er maligne tumorer, og der er en større sandsynlighed for at udvikle det i brystet, hvis mutationer i BRCA1 eller BRCA2 nedarves, da de er tumorsuppressorgener. Der skal dog flere mutationer i cellens regulerende gener til, før en celle er blevet til en kræftcelle. Disse gener er proto-oncogener, tumorsuppressorgener og genet for telomerase. Når tumoren er blevet for stor til, at alle prækræftceller kan få næring, startes angiogenese, således de kan få mere næring og ilt og derved blive ved med at dele sig og til sidst metastasere. Dermed er en celle blevet til en kræftcelle, som immunforsvaret ikke kan dræbe, fordi T-dræbercellerne bliver hæmmet af dem.

Ioniserende stråling, som kan bruges til at dræbe kræftceller, absorberes forskelligt. α -partikler og protoner absorberes i en lige bane, mens elektroner og fotoner absorberes i en zigzagformet bane. Fotoner absorberes ved enten fotoelektrisk effekt, Comptonspredning eller pardannelse. Absorptionen kan beskrives ved formlen $I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x}$. Ud fra det udførte forsøg er halveringstykkelsen for gammastråling med en energi på 0,662 MeV i bly, medister og demineraliseret vand bestemt til henholdsvis 7,3 mm, 55 mm og 96 mm.

Når brystkræftceller bliver bestrålet med ioniserende stråling, induceres skader på DNA'et ved direkte eller indirekte påvirkning. For at skade de raske celler mindst muligt, fraktioneres strålebehandlingen, men da det ikke kan undgås at skade dem, kan der opstå akutte skader og senskader, hvilket også faciliteres af den store halveringstykkelse, der vil være i væv. I fremtiden vil protonterapi og CAR T-celleterapi måske erstatte strålebehandling. Protonterapi er meget præcist og skader ikke det raske væv så meget medmindre der rammes ved siden af. CAR T-celler vil, hvis der findes et godt antigen og en måde, hvorpå de kan undgå at blive hæmmet, kunne bruges til at behandle metastaser.

12. Litteraturliste

12.1 Artikler og bøger

Agger, Ralf m.fl. *Immunologi*. Munksgaard Danmark, 2011

Andersen, Erik Strandgaard m.fl. *DATABOG fysik kemi*. 11. udgave, 2. oplag. F & K forlaget, 2007

Bræmer-Jensen, Pernille og Ulrik I. Uggerhøj. ”Protonterapiens fysik – en kort udledning af Braggkurven og dens top”. kvant.dk, juni 2017

Christensen, Brian Krog. *Medicinsk fysik – om stråling og kræft*. Fysikforlaget, 2005

Egebo, Lone Als m.fl. *Bioteknologi A – bind 3*. Nucleus, 2019

Elvekjær, Finn og Torben Benoni. *FysikABbogen 2*. 2. oplag. Systime, 2007

Fischer, Flemming. *Anvendt Kemi 2*. 2. udgave. Praxis – Nyt Teknisk Forlag, 2015

Müller, Klaus m.fl. ”Chimeric antigen receptor-T-cellebehandling”. Ugeskrift for Læger, 14. oktober 2019, s. 1965-1969

Nyvang, Lars m.fl. *Hospitalsfysik – stråleterapi og nuklearmedicin*. Fysikforlaget, 2018

Pedersen, Henrik Blicher. *Kræftens Biologi*. systime, 2001

Ringborg, Ulrik m.fl. *Kræftsygdomme Onkologi*. FADL’s Forlag. 2004

Sigaard, Lene og Anette Brieghel Birgens. *Kræft Klinik og sygepleje*. FADL’s Forlag, 2019

Søndergaard, Ib og Mads Duus Hjortsø. *Immunforsvar – kampen i kroppen*. PRAXIS – Nyt Teknisk Forlag, 2016

Weber, Mette Vinter. ”Kanonen er klar”. Tæt på kræft, januar 2019, s. 12-13

12.2 Internet

Cancer.gov. ”CAR T Cells: Engineering Patients’ Immune Cells to Treat Their Cancers”

<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells> (dato 11.03.2020)

Danad, Ibrahim m.fl. ”New Applications of Cardiac Computed Tomography: Dual-Energy, Spectral, and Molecular CT Imaging”. 2015

<https://www.semanticscholar.org/paper/New-Applications-of-Cardiac-Computed-Tomography%3A-CT-Danad-Fayad/157915ce86deb904f972da0d136fb2f2dc6e9bb9/figure/0> (dato 15.03.2020)

Gehani, Simmi og Andreas Laustsen. ”KRÆFTFORSKNING OG DNA-MIKROCHIPS”
<https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/mennesket-paa-dna-mikrochip/#1510836432703-5a79d92e-e6f7832a-6b2e6589-9d3b> (dato 12.03.2020)

Københavnsuniversitet. ”Dataanalyse og kræft”.
https://dataanalyseogkraeft.ku.dk/E-BOG_Dataanalyseogkraeft.pdf

Yeku, Oladapo O. og Renier J. Brentjens. ”Armored CAR T-cells: utilizing cytokines and pro-inflammatory ligands to enhance CAR T-cell anti-tumour efficacy”. Ncbi.nlm.nih.gov, april 2016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5529098/> (dato 11.03.2020)

13. Bilag

13.1 Bilag 1

Materialer

- Geiger-Müller rør
- To gammakilder af Cs-137
- Stativ til at holde Geiger-Müller røret og gammakilderne
- 2 mm blyplader
- Den Klassiske røget medister fra 3-stjernet
- Demineraliseret vand
- Stort måleglas

Fremgangsmåde

1. Lav en måling for baggrundsstrålingen.
2. Opstil forsøget som vist på billedet under ”Forsøgsopstilling”.
3. Sæt afstanden mellem Geiger-Müller røret og gammakilderne til på omkring 3 cm.
4. Læg en blyplade i måleglasset mellem Geiger-Müller røret og gammakilderne og mål aktiviteten i 60 sekunder.
5. Gentag punkt 4 indtil aktiviteten er halveret.

6. Øg afstanden mellem Geiger-Müller røret og gammakilderne med et par centimeter.
7. Læg to skiver medister i måleglasset mellem Geiger-Müller røret og gammakilderne og mål aktiviteten i 60 sekunder.
8. Gentag punkt 7 indtil aktiviteten cirka er halveret og der er nok målinger til at plotte en graf.
9. Øg afstanden mellem Geiger-Müller røret og gammakilderne til omkring 11 cm.
10. Hæld 1-2 cm demineraliseret vand i måleglasset og mål aktiviteten i 60 sekunder.
11. Gentag punkt 10 indtil aktiviteten er cirka halveret og der er nok målinger til at plotte en graf.

Forsøgsopstilling



13.2 Bilag 2

I tabellen ses aktiviteten for baggrundsstrålingen

	A (c/60s)
Baggrundsstråling	36

13.3 Bilag 3

I tabellen nedenfor ses måledata for første måleserie.

Tykkelse af bly (mm)	A (c/60s)
0,0	3229
2,0	3015

4,0	2451
6,0	1945
8,0	1573
10	1218

13.4 Bilag 4

I tabellen nedenfor ses måledata for anden måleserie.

Tykkelse af medister (mm)	A (c/60s)
0,0	2103
4,0	1967
8,0	1944
12	1845
16	1637
20	1633
24	1539
28	1479
32	1480
36	1324

13.5 Bilag 5

I tabellen nedenfor ses måledata for tredje måleserie.

Højde af demineraliseret vand (cm)	A (c/60s)
0,0	851
2,0	677
3,0	674
5,0	597
7,1	506
9,0	457
9,6	442

13.6 Bilag 6

I tabellen nedenfor ses baggrundsstrålingen i c/60s og den beregnede baggrundsstråling i Bq.

	A (c/60s)	A (Bq)
Baggrundsstråling	36	0,60

13.7 Bilag 7

I tabellen ses den beregnede aktivitet i Bq og den korrigerede aktivitet i Bq for måleserie 2.

Tykkelse af medister (mm)	A (c/60s)	A (Bq)	$A_{korrigeret}$ (Bq)
0,0	2103	35,050	34,450
4,0	1967	32,783	32,183
8,0	1944	32,400	31,800
12	1845	30,750	30,150
16	1637	27,283	26,683
20	1633	27,217	26,617
24	1539	25,650	25,050
28	1479	24,650	24,050
32	1480	24,667	24,067
36	1324	22,067	21,467

13.8 Bilag 8

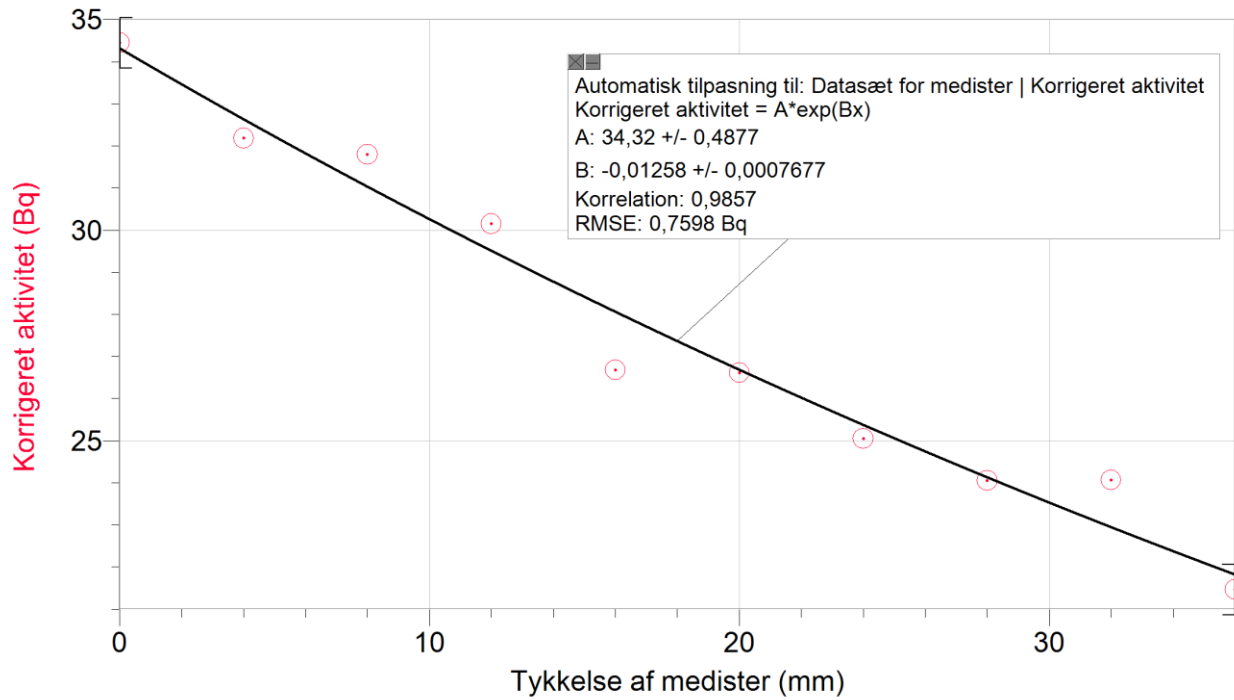
I tabellen ses den beregnede aktivitet i Bq og den korrigerede aktivitet i Bq for måleserie 3.

Højde af demineraliseret vand (cm)	A (c/60s)	A (Bq)	$A_{korrigeret}$ (Bq)
0,0	851	14,183	13,583
2,0	677	11,283	10,683
3,0	674	11,233	10,633
5,0	597	9,9500	9,3500
7,1	506	8,4333	7,8333
9,0	457	7,6167	7,0167

9,6	442	7,3667	6,7667
-----	-----	--------	--------

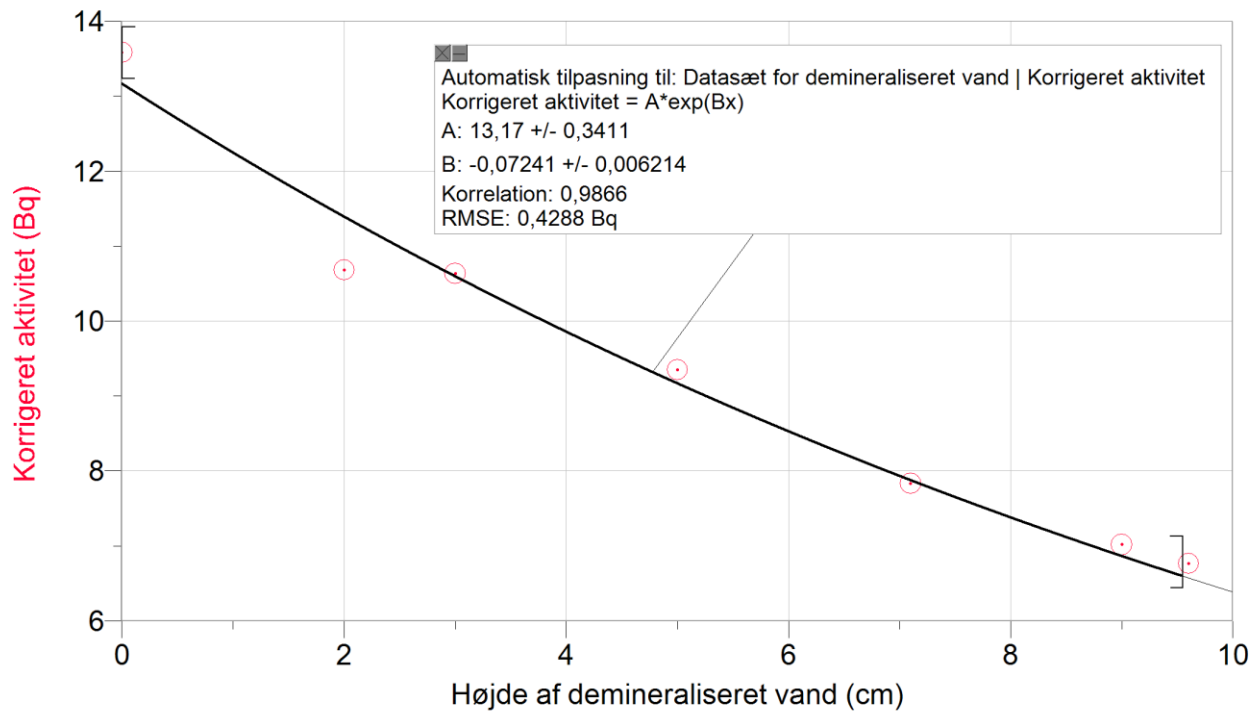
13.9 Bilag 9

I bilaget ses den korrigerede aktivitet plottet som funktion af tykkelsen af medister.



13.10 Bilag 10

På grafen ses den korrigerede aktivitet som funktion af højden af demineraliseret vand.



13.11 Bilag 11

