

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22204>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Ten behoeve van het inbrengen van implantaten wordt behalve van intra-orale opnamen en panorama-opnamen steeds meer gebruik gemaakt van conventionele tomogrammen. De apparatuur voor deze opnamen is meestal niet in de algemene praktijk aanwezig. Een aantal panorama-apparaten heeft een optie waarmee dwarsdoorsneden door onder- of bovenkaak gemaakt kunnen worden. De kwaliteit van deze opnamen is echter niet vergelijkbaar met die van de conventionele tomogrammen.

BESLUIT

Jaarlijks worden meer dan 6 miljoen tandheelkundige intra-orale röntgenopnamen gemaakt.^{11 12} De schattingen voor de extra-orale röntgenopnamen variëren van 0,5 tot 1 miljoen opnamen per jaar. Deze aantallen onderstrepen het belang van de röntgenstraling voor de tandheekunde. Ondanks de grote aantallen röntgenopnamen die door tandartsen en hun medewerkers worden gemaakt, is het aandeel van de tandheelkundige radiologie aan de gemiddelde effectieve dosis voor de Nederlandse bevolking ten gevolge van blootstelling aan ioniserende straling zeer gering.¹³

In de toekomst zal de effectieve dosis in de tandheelkundige radiologie door de toepassing van moderne technieken naar verwachting verder afnemen. Zolang er echter gebruik gemaakt wordt van röntgenstraling zal er sprake zijn van een stralingsrisico. Dit stralingsrisico kan alleen met de introductie van andere diagnostische methoden tot nul worden gereduceerd. Voorlopig zijn er voor de tandheekunde nog geen aanwijzingen dat dergelijke methoden in staat zullen zijn het gebruik van röntgenstraling geheel te vervangen en daarom behoort '200 jaar röntgenstraling' in de tandheekunde zeker tot de mogelijkheden.

LITERATUUR

- 1 Aken J van. De röntgendiagnostiek. Introductie, integratie en ont-plooiing van een nieuwe techniek. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100:102-6.
- 2 Arnold LV. De bissecticeregeltechniek. In: Stelt PF van der, Arnold LV, Duinkerke ASH, Sanderink GCH, redacteuren. Tandheelkundige radiologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1984.
- 3 Arnold LV. De rechthoekregeltechniek. In: Stelt PF van der, Arnold LV, Duinkerke ASH, Sanderink GCH, redacteuren. Tandheelkundige radiologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1984.
- 4 Boere G, Aken J van. Stralenbelasting toegenomen? Ned Tandartsenbl 1986;23:799-801.
- 5 Sanderink GCH. Imaging: new versus traditional technological aids. Int Dent J 1993;43:335-42.
- 6 Sanderink GCH. Tomografische panorama-opnametechniek. In: Stelt PF van der, Arnold LV, Duinkerke ASH, Sanderink GCH, redacteuren. Tandheelkundige radiologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1984.
- 7 Aken J van. Beeldkwaliteit versus diagnostische kwaliteit. In: Stelt PF van der, Arnold LV, Duinkerke ASH, Sanderink GCH, redacteuren. Tandheelkundige radiologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1984.
- 8 Sanderink GCH. Niet-tomografische panorama-opnametechniek. In: Stelt PF van der, Arnold LV, Duinkerke ASH, Sanderink GCH, redacteuren. Tandheelkundige radiologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1984.
- 9 Baart JA, Tuinzing DB. Technieken voor opnamen van de schedel. In: Stelt PF van der, Arnold LV, Duinkerke ASH, Sanderink GCH, redacteuren. Tandheelkundige radiologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1984.
- 10 Habets LLMH. Technieken voor kaakgewrichtsopnamen. In: Stelt PF van der, Arnold LV, Duinkerke ASH, Sanderink GCH, redacteuren. Tandheelkundige radiologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1984.
- 11 Velders XL. Patient exposure due to bitewing radiography [proefschrift Universiteit van Amsterdam]. 's-Gravenhage: DOP, 1989.
- 12 Aken J van. Het verbruik van intra-orale röntgenfilms in de periode 1958-1988. Ned Tijdschr Tandheelkd 1991;98:362-4.
- 13 Velders XL, Aken J van. Dosisdistributie in weefsels. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993;100:272-4.

Aanvaard op 7 september 1995

Honderd jaar radiologie in Nederland. IX. Klinische radiobiologie

H.B.KAL, G.W.BARENDSEN EN A.J.VAN DER KOGEL

HISTORIE

Röntgenstraling en radioactiviteit. De ontdekking van de röntgenstraling in 1895 en de eerste toepassingen ervan in 1896 markeren ook het begin van de radiobiologie. In januari 1896 maakte Lindenthal al een foto van bloedvaten door injectie van een contrastvloei-stof en voerde Grubbé in Chicago een bestraling uit bij een patiënte

Eerdere artikelen uit deze reeks zijn gepubliceerd op bl. 2341, 2354, 2358, 2382, 2410, 2416 en 2440 van deze jaargang. Zie ook de artikelen op bl. 2471, 2472, 2480, 2485 en 2506.

TNO Radiologische Dienst, Centrum voor Stralingsbescherming en Dosimetrie, Postbus 5815, 2280 HV Rijswijk.

Dr.ir.H.B.Kal, radiobioloog.

Academisch Medisch Centrum, Laboratorium voor Radiobiologie, Amsterdam.

Prof.dr.G.W.Barendsen, radiobioloog.

Academisch Ziekenhuis, afd. Radiotherapie, Nijmegen.

Prof.dr.A.J.van der Kogel, radiobioloog.

Correspondentie-adres: dr.ir.H.B.Kal.

met mammacarcinoom. Het element radium werd in 1898 door Marie en Pierre Curie ontdekt. Het eerste radiobiologische effect van radium-gammastraling werd door Becquerel gedetecteerd. Hij had in 1900 gedurende zes uur een radiumhoudend buisje in zijn vestzak laten zitten. Twee weken later merkte hij huiderythem op, gevolgd door een ontsteking die pas na enige weken genees. Er wordt gezegd dat Pierre Curie dit 'experiment' herhaalde door vrijwillig zijn onderarm aan radium bloot te stellen en zodoende een radiumulcus te veroor-

zaken. Radium werd al snel in de kliniek geïntroduceerd voor de behandeling van bijvoorbeeld cervixcarcinomen met de zogenaamde brachytherapie, een techniek waarbij de stralingsbron in de onmiddellijke omgeving van of in de tumor werd gebracht.

Stralingsgevoeligheid en fractionering. Het verschil in stralingsgevoeligheid tussen verschillende typen cellen in tumoren en normale weefsels werd door Bergonié en Tribondeau in Frankrijk in 1906 toegeschreven aan verschillen in de mate van celdifferentiatie en in celdelings-snelheid.¹ Radiobiologische experimenten in Frankrijk in de jaren twintig door Regaud en Ferroux toonden aan dat een konijn niet kon worden gesteriliseerd door zijn testes aan een eenmalige dosis straling bloot te stellen zonder dat uitgebreide huidschade optrad, terwijl dit met gefractioneerde bestraling wel mogelijk bleek.² Er werd gepostuleerd dat de testes een model waren voor een groeiende tumor, terwijl de huid van het scrotum een dosis-limiterend normaal weefsel representeerde. De verklaring is achterhaald, maar de conclusie is nog steeds geldig: in vergelijking met een eenmalige dosis leidt fractionering van de dosis tot een betere lokale controle van de tumor bij een beperkt niveau van toxiciteit van normale weefsels.

Zuurstofeffect. In de jaren dertig werd het vermoeden uitgesproken dat zuurstof de stralingsgevoeligheid van tumoren kan beïnvloeden. Hypoxische cellen zouden stralingsresistenter zijn dan goed geoxygeneerde cellen. In 1955 rapporteerden Thomlinson en Gray in Groot-Brittannië dat bronchuscarcinomen naast goed geoxygeneerde cellen ook hypoxische cellen bevatten.³ Mede doordat ook in vitro werd aangetoond dat hypoxische cellen stralingsresistenter zijn dan goed geoxygeneerde cellen werden allerlei pogingen gedaan om hypoxische tumorcellen beter te behandelen, onder andere door toediening van extra zuurstof of van 'hypoxic cell sensitizers', en door toepassing van straling met hoge lineïeke energieoverdracht ('linear energy transfer', LET-straling) en hyperthermie. Als voorbeeld kan worden genoemd dat men in Groot-Brittannië in de jaren zeventig heeft getracht het behandelingsresultaat te verbeteren door patiënten in hoge-drukzuurstoftanks te brengen met als doel de hypoxische tumorcellen te oxygeneren en dan te bestralen. De verbetering in resultaat was echter marginaal. Mede door de ingewikkeldheid van de behandeling wordt daarom niet meer onder verhoogde zuurstofspanning bestraald.

Cellulaire effecten. Puck en Marcus uit de V.S. toonden in 1955 aan dat zoogdiercellen onder bepaalde omstandigheden het vermogen hebben in vitro klonen te vormen.⁴ Een kloon is een groep cellen afkomstig van één cel. Met deze in vitro-kloontechniek werd het mogelijk verbanden te analyseren tussen celoverleving en stralingsdoses, de zogenaamde celoverlevingscurve. Elkind en Sutton uit de V.S. beschreven in 1959 dat herstel van subletale schade optreedt in het interval tussen twee stralingsdoses.⁵ Later werd waargenomen dat na een eenmalige bestraling in niet-prolifererende cellen herstel van potentieel letale schade optreedt. De snelheid waarmee herstel van subletale schade in de cel optreedt

en of er sprake is van twee of meer vormen van schade, elk met een eigen snelheid van herstel, vormen nog steeds onderwerp van discussie bij multifractionering in klinische toepassingen.

Veel aandacht is in Nederland besteed aan het onderzoek naar de invloed van de stralingskwaliteit van diverse stralingssoorten met als doel inzicht te krijgen in de mechanismen die leiden tot biologische schade. De clinicus Den Hoed rapporteerde in 1943 al over de biologische effecten van bestraling met neutronen.⁶ Voor de relatieve biologische effectiviteit van neutronen werd door Den Hoed voor mortaliteit van *Drosophila*-eieren een waarde > 1 gegeven.

De eerste gegevens over de relatieve biologische effectiviteit van alfadeeltjes voor schade aan het kloonvormend vermogen van menselijke cellen werden in 1960 door Barendsen en medewerkers gepubliceerd,⁷ in latere jaren gevolgd door onderzoeken met andere soorten straling. Stralingssoorten met een hoge LET zoals alfastraling en neutronen zijn met betrekking tot hun biologische effectiviteit minder afhankelijk van de fractie hypoxische cellen in tumoren, minder gevoelig voor fractioneren, en herstel van subletale schade is minder afhankelijk van de fractiedosis, dan bij lage LET-straling (zoals röntgen-, gamma- en elektronenstraling). Op grond van deze overwegingen werden in de jaren zestig en zeventig projecten gestart om de effectiviteit te bepalen van snelle neutronen voor de behandeling van kanker.

Radiobiologie van normale weefsels. Na een totale lichaamsbestraling treedt al snel het zogenaamde beenmergsyndroom op, een stralingsziekte die ontstaat omdat het beenmerg grotendeels verloren is gegaan. Na een dosis van circa 3 gray of meer leidt deze ziekte zonder behandeling binnen enige weken tot de dood van het individu. Transplantatie van gezond donorbeenmerg kan dit voorkomen. In de periode van 1953 tot 1960 werd in het Medisch Biologisch Laboratorium TNO onderzoek verricht naar beenmergtransplantatie (BMT) bij letaal bestraalde muizen. In 1960 werd in het Radiobiologisch Instituut TNO te Rijswijk de eerste BMT bij resusapen uitgevoerd. In 1968 vond in Leiden de eerste succesvolle BMT bij een kind met de erfelijke aandoening 'ernstig gecombineerd immunodeficiëntiesyndroom' plaats.⁸ BMT wordt nu veel toegepast bij de behandeling van leukemie. Het feit dat BMT diverse defecten in de hemopoëse kan herstellen, duidde op het bestaan van de hemopoëtische stamcel. In de jaren zeventig lukte het met geavanceerde isolatietechnieken, onder andere met laserapparatuur, de stamcel te isoleren.

Over de processen die de late reacties in bestraalde organen veroorzaken, was heel lang weinig bekend. In 1970 werd begonnen met onderzoek naar de late effecten van straling. Het centrale zenuwstelsel werd gekozen omdat de late reactie, myelopathie, een ernstige complicatie is en de dosis-effectrelatie niet goed bekend was.⁹ De resultaten hebben bijgedragen aan een beter inzicht in de celtypen die de schade en het herstelvermogen bepalen.

Een logisch vervolg hierop was het onderzoek van andere laat reagerende organen, waarvoor klinisch veel be-

langstelling bestond, zoals nieren en longen, beide organen met een relatief lage tolerantiedosis die de mogelijkheden voor adequate radiotherapie beperken, de spieren, waarvan men dacht dat ze tamelijk stralingson-gevoelig zouden zijn en de speekselklier. Bij het herstel van subletale schade in de long blijkt een snelle herstel-component met een T_1 -waarde van 0,4 uur en een langzame component met een waarde van circa 4 uur betrokken te zijn.¹⁰ Deze constatering is zeer belangrijk met het oog op toepassing van wiskundige modellen (lineair kwadratisch (LQ)-model) bij hyperfractionering. Als het interval tussen twee opeenvolgende fracties zo kort is dat herstel van subletale schade niet compleet is, moet een correctie voor de totale dosis worden aangebracht.

Lineair-kwadratisch model. Onderzoek naar de stralingseffecten op vroeg en laat reagerende normale weefsels heeft geleid tot een beter inzicht in de behandelingsresultaten van kanker en tolerantie van normale weefsels. Op basis daarvan kon in de jaren 1975-1982 het al genoemde lineair-kwadratische model worden geformuleerd.¹¹ Hiermee kunnen alternatieve behandelingschema's worden berekend, waarbij met de grootte van de fractiedosis en de aard van weefsels (vroeg of laat reagerend) rekening wordt gehouden. In uitbreidingen van het model spelen de snelheid van herstel van subletale schade en van repopulatie van cellen een belangrijke rol.

Experimentele en klinische tumormodellen. In de radiotherapie spelen de tolerantiedoses van gezonde weefsels een belangrijke rol bij het opstellen van een behandelingsplan, maar het is ook belangrijk te weten wat de stralingsgevoeligheid en de reactie op een bepaald fractioneringsschema van de tumor is. Met experimentele tumoren kan een indruk worden verkregen van de stralingsrespons bij verschillende behandelingsstrategieën.

In 1957 werd een osteosaroom aangetroffen in een C22LR-muis na toediening van Strontium-90. Met deze experimentele transplanteerbare tumor zijn onder anderen door Van Putten te Rijswijk onderzoeken uitgevoerd naar heroxygenatie tijdens gefractioneerde bestraling en werden gevoeligheden voor combinaties van radio- en chemotherapie bepaald. Van Putten was één van de eersten die het verschijnsel van heroxygenatie tijdens gefractioneerde bestraling beschreven.¹² Heroxygenatie is het proces waardoor cellen die een stralingsdosis overleven omdat ze op het moment van bestraling hypoxisch waren, in een betere oxygenatietoestand komen. Het mechanisme ervan is nog niet geheel opgehelderd. Het verklaart de betrekkelijk geringe invloed van hypoxische cellen op de stralingsresistentie van tumoren mits de bestralingen gefractioneerd en over minimaal enkele weken gespreid worden uitgevoerd.

In 1962 werd bij een rat een door straling geïnduceerd rhabdomyosaroom aangetroffen waaruit de R-1-lijn werd ontwikkeld, waarmee zowel in vivo met tumoren als in vitro met tumorcellen experimenten konden worden uitgevoerd. Van dit R-1-tumorsysteem is veel informatie verzameld, waardoor men inzicht kon krijgen in klonogene eigenschappen van prolifererende en rustende cellen, herstel van subletale schade, repopulatie, heroxygenatie en over de gevoeligheid voor straling en cytostatica.¹³

In het Radiobiologisch Instituut TNO werden in de jaren zeventig een leukemiemodel in de Brown Norway-rat ontwikkeld waarmee cytostatica kunnen worden getest en het probleem van 'minimal residual disease' kan worden onderzocht.¹⁴

Een ander klinisch relevant model is het longtumormodel. Een klein brokje tumor geïmplanteerd in de long van de rat ontwikkelt zich tot een tumor waarvan de groei met behulp van röntgenfoto's kan worden gevolgd. De rattelongtumoren blijken een vergelijkbare spreiding in gevoeligheid voor bepaalde cytostatica te hebben als longtumoren bij de mens. Intrapulmonale tumoren zijn minder gevoelig en groeien trager dan subcutane tumortransplantaten.¹⁵

Een interessant tumormodel is de zogenaamde multicellulaire sferoïde, een klompje tumorcellen dat als een bolletje in vitro groeit en enkele karakteristieke eigenschappen van een solide tumor bezit. In Nijmegen is een systematisch onderzoek uitgevoerd naar herstel van subletale schade in sferoïden, aan cellen in een enkele laag in vitro groeiend en aan xenotransplantaten in immunodeficiënte ratten.¹⁶

De clinicus Breur in het Rotterdams Radiotherapeutisch Instituut voerde in de jaren zestig onderzoek uit aan een longmetastasemodel bij patiënten.¹⁷ De groei en regressie van longmetastasen waren goed meetbaar op gewone röntgenfoto's. Dit metastasemodel werd gebruikt om het radiobiologisch effect van neutronen ten opzichte van gammastraling te bepalen. Patiënten met longmetastasen werden eenmaal of met een aantal fracties op één metastase in het Radiobiologisch Instituut TNO met neutronen bestraald en in het Antoni van Leeuwenhoekhuis (AvL) te Amsterdam op een andere metastase met kobalt-gammastraling. Vervolgens werden de resultaten vergeleken en relatieve biologische effectiviteitswaarden afgeleid. Dit onderzoek werd uitgevoerd ter voorbereiding op de neutrontherapie bij onder andere blaastumoren in het AvL.

Neutrontherapie. Tussen 1975 en 1981 werden in Amsterdam ruim 400 patiënten door Battermann met neutronen behandeld.¹⁸ In het algemeen bleek dat de regressie van de tumoren snel verliep, maar dat de neveneffecten aanzienlijk waren. Het onderzoek werd gestaakt vanwege het ontbreken van overtuigende verbeteringen in klinische resultaten bij hoofd-halstumoren en blaascarcinomen, en omdat nieuwe neutronenbuizen niet meer geleverd konden worden. Voor slechts een beperkte groep langzaam groeiende tumoren bleek uit de Amsterdamse en andere klinische onderzoeken dat bestralingen met neutronen een voordeel bieden. Neutrontherapie wordt momenteel in Europa en in de V.S. voornamelijk toegepast voor de behandeling van speekselklier- en prostaatumoren.

Hyperthermie. Hyperthermische behandeling van tumoren was een oud idee, dat door nieuw fundamenteel onderzoek aan het eind van de jaren zestig weer in de belangstelling kwam.¹⁹ Relatief stralingsresistente cellen in de S-fase en hypoxische cellen bleken warmtegevoelig. Hyperthermie zou daarom radiotherapie goed kunnen aanvullen. Reinhold zette de klinische toepassing van

hyperthermie op in de Dr. Daniel den Hoed Kliniek in Rotterdam. Ook in de universitaire afdelingen voor radiotherapie in Amsterdam en in Utrecht werd in intensieve samenwerking van radiotherapeuten, fysici en radiobiologen aan deze toepassing gewerkt. Hyperthermie in combinatie met radiotherapie kan bij bepaalde tumoren een verbetering van palliatie geven.

HEDEN EN TOEKOMST

Verhoging van de stralingsdosis in de tumor. Een toename van de dosis met 1% zou de kans op permanente tumorinactivering in verschillende typen solide tumoren 1,5-2% doen stijgen. Dit betekent dat bij een toename van de totale dosis van 60 Gy naar 66 Gy de kans op lokale controle voor een bepaald type tumor zou kunnen stijgen van 40 naar 55-60%. Nieuwe technische ontwikkelingen die gericht zijn op een verhoging van de dosis in de tumor bij gelijkblijvende kans op normale weefsel-schade worden door Van der Giessen in het artikel over klinische stralingsfysica elders in dit nummer behandeld. Nieuwe bestralingsmethoden die ditzelfde beogen zijn:

– Bestraling met protonen die een zeer scherp begrensde dosis afgeven. In het Academisch Ziekenhuis Groningen worden de mogelijkheden voor protonentherapie onderzocht.

– Brachytherapie, een al oude bestralingstechniek die aan een renaissance bezig is.

– Neutronenvangsttherapie, een toepassing van hoge-LET-straling, is de 'boron neutron capture therapy' (BNCT). Bij behandeling met BNCT worden moleculen geïnjecteerd die als drager dienen voor het boron-atoom. Deze moleculen moeten selectief in tumorweefsel worden opgenomen. Door bestraling van dit weefsel met thermische neutronen gaat boron over in lithium onder uitzending van alfastraling. Deze alfastraling heeft een kort bereik zodat zeer lokaal de energie wordt afgegeven. Onderzoek van BNCT wordt in eerste instantie gericht op de behandeling van hersentumoren. Momenteel worden BNCT-onderzoeken ook in Nederland uitgevoerd met als bron voor thermische neutronen de hoge-fluxreactor in Petten.

– Intraoperatieve radiotherapie is een andere methode om lokaal een hoge dosis te bereiken. Door het doelvolume tijdens een operatie bloot te leggen, kan dit met een eenmalige hoge dosis elektronen worden bestraald, terwijl het omliggende weefsel zoveel mogelijk wordt gespaard. Zo'n behandeling wordt overigens meestal aangevuld met gefractioneerde uitwendige bestraling. In Nederland wordt deze methode op twee plaatsen toegepast, in het Academisch Ziekenhuis te Groningen en in het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven.

Vergroting van de therapeutische breedte. Met het LQ-model kan worden afgeleid dat multifractionering (enkele fracties per dag met fractiedoses die lager zijn dan de conventionele dosis van 2 Gy) voordeel zou kunnen opleveren. In principe kan hoger worden gedoseerd, waarbij de kans op een grotere lokale controle toeneemt en de kans op late effecten gelijk blijft. In European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-verband zijn enige onderzoeken verricht die

inderdaad bij multifractionering een beter behandelingsresultaat geven dan een conventioneel schema.²⁰

Sensibilisering van cellen in tumoren door bepaalde chemische agentia kan een gunstig effect hebben als de normale weefsels niet of in mindere mate gevoeliger worden. De meest onderzochte mogelijkheid heeft als basis dat een deel van de tumorcellen stralingsresistent is ten gevolge van hypoxie. Een nieuwe ontwikkeling in onderzoek is om patiënten een mengsel van 95% zuurstof en 5% kooldioxide te laten inademen vlak voor en tijdens de bestraling. Bij proefdieren is aangetoond dat de tumor dan beter op een bestraling reageert dan bij inademing van gewone lucht.

Toediening van 'hypoxic cell sensitizers' zoals misonidazol leiden bij proefdieren tot goede resultaten. Klinische onderzoeken toonden in sommige gevallen een geringe verbetering wanneer relatief hoge fractiedoses werden gegeven in combinatie met misonidazol, maar de (neuro)toxiciteit is de belemmerende factor. Bij de nieuwe generaties sensitizers (pimonidazol, tirapazamine) is de toxiciteit sterk verminderd en is er ook sprake van een specifiek dodend vermogen van hypoxische tumorcellen. Behalve stoffen die hypoxische cellen stralingsgevoeliger maken, worden ook stoffen getest die in combinatie met straling een beschermende werking hebben (protectors) op normale cellen en weefsels.

Moleculair-biologisch onderzoek. Door moleculair-biologisch onderzoek aan cellen van patiënten met xeroderma pigmentosum en Cockayne-syndroom, met name in de groep van Bootsma en Hoeijmakers in Rotterdam, is een aantal genen geïdentificeerd die een belangrijke rol spelen bij het herstel van schade in DNA (nucleotide-excisieherstel).²¹ Er zijn ook genen gevonden die een stilstand in de G₁- of G₂-fasen van de celcyclus veroorzaken, waardoor herstel van potentieel letale schade mogelijk wordt. Deze belangrijke doorbraken in het onderzoek zullen in de toekomst zeker verdere ontwikkelingen en toepassingen te zien geven.

Predictieve in vitro-tests. Veel onderzoek wordt verricht voor het ontwikkelen van tests (in vitro of direct bij de patiënt) die voorspellend zijn voor de respons van een tumor op een specifieke behandeling. Zo zijn er diverse in vitro-tests om de gevoeligheid van tumorcellen voor bestraling te bepalen, met naast de klassieke klonogene assays ook nieuwe tests waarbij gebruik wordt gemaakt van fluorescerende probes die specifieke chromosoomschade detecteren. Aangezien er individuele verschillen in stralingsgevoeligheid lijken te bestaan, is er een nieuwe ontwikkeling om normale cellen te testen, en daarmee inzicht te krijgen in de maximaal toe te dienen stralingsdosis. Andere factoren die de stralingsrespons van een tumor bepalen, zijn de al genoemde hypoxie, waarbij gebleken is dat relatief hoge zuurstofconcentraties in cervix- of hoofd-halstumoren gepaard gaan met een beter therapieresultaat. Ook geeft een bepaling van de dichtheid van bloedvaten in een tumorbiopsie indirecte aanwijzingen over de mate van doorbloeding en de oxygenatietoestand.

Als laatste belangrijke predictieve factor kan de proliferatieve status van een tumor worden genoemd, waarbij

het aantal cellen in de S-fase wordt gemeten door middel van de inbouw van immunocytochemische aankleurbare en vooraf toegediende thymidine-analogen.²² Snel prolifererende tumoren komen in aanmerking voor een sterk verkorte stralingsbehandeling.

BESLUIT

Uit het gegeven overzicht blijkt dat de (klinische) radiobiologie in Nederland op een breed terrein is gegroeid, waarbij veel soorten onderwerpen van onderzoek en veel toepassingen in de radiotherapie aandacht kregen. In een aantal deelgebieden worden mogelijkheden voor verbetering van de radiotherapie onderzocht. Een belangrijke plaats kan worden voorzien in de toepassingen van niet-conventionele fractioneringsschema's in combinatie met predictieve tests, en monoklonale antistoffen of andere stoffen die selectief in tumorcellen worden opgenomen en die gemerkt zijn met radioactieve stoffen om ter plaatse een hoge dosis te geven.

LITERATUUR

- ¹ Bergonié JA, Tribondeau L. Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie. *Comptes Rendus de l'Académie de Science* 1906; 143:983-5.
- ² Regaud C, Ferroux R. Discordance des effets des rayons X, d'une part dans la peau, d'autre part dans le testicule, par le fractionnement de la dose: diminution de l'efficacité dans la peau, maintien de l'efficacité dans le testicule. *Comptes Rendus de la Société de Biologie et de ses Filiales* 1927;97:431-4.
- ³ Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancer and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539-49.
- ⁴ Puck TT, Marcus PI. Action of x-rays on mammalian cells. *J Exp Med* 1956;103:653-66.
- ⁵ Elkind MM, Sutton H. X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture. *Nature* 1959;184:1293-5.
- ⁶ Hoed D den. IV. Biologische en therapeutische ervaringen over bestraling met ultra-harde röntgenstralen en gammastralen en met alfastralen, elektronen en neutronen. *Ned Tijdschr Natuurkd* 1943; 10:335-41.
- ⁷ Barendsen GW, Beusker TLJ, Vergroesen AJ, Budke L. Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments. *Radiat Res* 1960;13:841-9.

- ⁸ Koning J de, Dooren LJ, Bekkum DW van. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1969;i:1223.
- ⁹ Kogel AJ van der. Late effects of radiation on the spinal cord, dose effect relationships and pathogenesis [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1979.
- ¹⁰ Rongen E van, Thames HD, Travis EL. Recovery from radiation damage in mouse lung: interpretation in terms of two rates of repair. *Radiat Res* 1993;133:225-33.
- ¹¹ Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1981-97.
- ¹² Putten LM van. Tumour reoxygenation during fractionated radiotherapy: studies with a transplantable mouse osteosarcoma. *Eur J Cancer* 1968;4:172-82.
- ¹³ Barendsen GW, Broerse JJ. Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 kV X-rays. I. Effects of single exposures. *Eur J Cancer* 1969;5:373-91.
- ¹⁴ Martens ACM. Normal and leukemic stem cells during minimal residual disease. Studies in an experimental rat leukemic model (BNML) [proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit, 1988.
- ¹⁵ Kal HB. In vivo models for testing of cytostatic agents in non-small cell lung cancer. In: Hansen HH, editor. Lung cancer. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994:155-69.
- ¹⁶ Schwachöfer JHM. Multicellular spheroids of human tumor cells as an in vitro model for the treatment responses of human tumors [proefschrift]. Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1991.
- ¹⁷ Breur K. Groeisnelheid en stralengevoeligheid van gezwellen bij de mens [proefschrift]. Leiden: Rijksuniversiteit, 1965.
- ¹⁸ Battermann JJ. Clinical applications of fast neutrons: the Amsterdam experience [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1981.
- ¹⁹ Westra A. De invloed van straling op het vermogen tot proliferatie van in vitro gekweekte zoogdiercellen [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1971.
- ²⁰ Horiot JC, LeFur R, N'Guyen T, Cheval C, Schraub S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharynx carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-41.
- ²¹ Hoeijmakers JHJ, Bootsma D. Incisions for excision. *Nature* 1994; 371:654-5.
- ²² Begg AC, McNally NJ, Shrieve DC, Karcher H. A method to measure the duration of DNA synthesis and the potential doubling time from a single sample. *Cytometry* 1985;6:620-6.

Aanvaard op 21 augustus 1995

Honderd jaar radiologie in Nederland. X. Klinische stralingsfysica

P.H.VAN DER GIESSEN

Waar in de huidige radiotherapie de inbreng van de fysicus bij dosimetrie, bestralingsplanning en ontwikkeling van apparatuur niet meer weg te denken is, was van een kruisbestuiving van de fysica en de geneeskunde in de eerste jaren na de ontdekking van de röntgenstraling nog geen sprake. In die beginjaren was de ontwikkeling op het terrein van de medische toepassingen, afgezien van de ontwikkeling en de produktie van röntgenapparatuur, vooral in handen van enthousiaste medici. Fysici

Eerdere artikelen uit deze reeks zijn gepubliceerd op bl. 2341, 2354, 2358, 2382, 2410, 2416 en 2440 van deze jaargang. Zie ook de artikelen op bl. 2471, 2472, 2476, 2485 en 2506.

– ook enthousiast – hielden zich veel meer bezig met het ontwikkelen van fysische modellen op het gebied van de atoomtheorie en de kernfysica.

In het algemeen geldt voor de toepassing van straling hetzelfde als voor geneesmiddelen, namelijk dat het juiste middel in de juiste hoeveelheid en op de juiste wijze moet worden toegepast. Op al deze punten, maar vooral

Dr. Bernard Verbeeten Instituut, Brugstraat 10, 5042 SB Tilburg.
Ir.P.H.van der Giessen, klinisch fysicus.