

Honderd jaar radiologie in Nederland. V. Radiotherapie, toekomstige ontwikkelingen

P.C.LEVENDAG, J.J.BATTERMANN, H.MEERTENS EN J.H.J.HOEIJMAKERS

INLEIDING

Uit de andere bijdragen over radiotherapie in dit tijdschriftnummer blijkt dat het gebruik van ioniserende straling een veel toegepaste en vaak uiterst effectieve methode is in de behandeling van velerlei vormen van kanker. Straling blijkt echter ook (ernstige) schade aan gezond weefsel te kunnen veroorzaken; soms zodanig dat deze dosis-limiterend wordt en daarmee lokale tumorcontrole met een nog acceptabele morbiditeit (lees: kwaliteit van leven) in de weg kan staan. De vraag is dan ook aan de orde in hoeverre toekomstig onderzoek zou kunnen bijdragen aan de vervolmaking van dit belangrijke therapeutische instrument. Op vier terreinen is verbetering dringend gewenst, te weten:

- effectiviteit van de behandeling;
- selectiviteit van de behandeling;
- aanpassing van stralingsdosis aan de gevoeligheid van de individuele patiënt (of weefsels); en
- eliminatie van stralingsresistentie.

Het ontvouwen van een toekomstvisie in dezen kent echter zijn beperkingen, voor een deel ingegeven door subjectiviteit en selectie. Wij zijn echter van mening dat in de (nabije) toekomst in de radiotherapie belangrijke stappen voorwaarts zullen worden gemaakt, met name op het gebied van de conformatietherapie (effectiviteit en selectiviteit) en van de moleculaire radiobiologie (aanpassing dosis en eliminatie resistentie). Binnen het kader van deze twee grote en belangrijke velden van onderzoek willen wij in dit overzicht een aantal voorbeelden van klinisch-fysische en moleculair-radiobiologische research in Nederland de revue laten passeren.

CONFORMATIETHERAPIE

Conformatietherapie (CRT) is een vorm van precisie-radiotherapie waarbij, gebruikmakend van zeer geavanceerde technologische apparatuur, tumoren zodanig worden bestraald dat het driedimensionale (3D) hogedosisvolume in de patiënt conform het 3D-doelvolumen is, waardoor de omliggende (kritieke) gezonde weefsels maximaal kunnen worden gespaard. Een zeer belangrijk kenmerk van CRT is de technologisch hoogwaardige ap-

Eerdere artikelen uit deze reeks zijn gepubliceerd op bl. 2341, 2354, 2358 en 2382 van deze jaargang.
Zie ook de artikelen op bl. 2410 en 2440.

paratuur die nodig is voor de diagnostiek (computertomografie (CT), kernspinresonantie-tomografie (MRI) en positronemissie-tomografie (PET)). Andere kenmerken zijn:

- simulatie en analyse van bestralingsplannen (3D-computerplanning),
- precisie in de vormen van het bestralingsveld ('beam-eye-view'-optie, 'multileaf'- of meerbladige collimator, optimalisering van de dosisafgifte ('beam-intensity-modulators', MM50-lineaire versneller, protonen, stereotactische radiotherapie, intraoperatieve radiotherapie) en
- 'on-line'-verificatie van bestralingsvelden ('electronic portal imaging').

Ook de deels al in gang gezette innovaties in de brachytherapie (zoals: optimaliseren van modellen, 3D-computerplanning en -imaging, peroperatieve brachytherapie met on-line-behandelingsplanning) kunnen volgens onze definitie gerekend worden tot ontwikkelingen binnen het gebied van de conformatie(brachy)therapie. Enkele van de genoemde aspecten willen wij hier nader toelichten.

Optimaliseren van de bestralingstechniek. Conventionele bestralingsplanning is een iteratief proces, waarbij nagegaan wordt met een voorgestelde configuratie van invallende bundels, hoe de dosis in het doelgebied en de omliggende normale weefsels verdeeld is (voor een gegeven doelgebied en de bijbehorende patiëntgeometrie). Optimaliseren van radiotherapie in klassieke zin is dan ook een proces van trial en error (figuur 1a). Bestralingsplanning is fundamenteel gezien echter een probleem van 'inversie'; dat wil zeggen, gegeven het doelgebied, het vervolgens zoeken naar een optimale configuratie van invallende bundels waarmee het doelgebied adequaat wordt bestraald. Wanneer daarnaast ook radiobiologische kenmerken worden verdisconteerd, moet het proces van bestralingsplanning dus een antwoord geven op de vraag welke configuratie en vorm van de invallende bundels (figuur 1b) de meest optimale is om de groei van de tumor te controleren met minimale schade aan de normale weefsels (zie figuur 1b). Naast de dosis-effectrelatie voor de tumor wordt dan ook de relatie tussen dosis, volume en effect voor het normale weefsel daarbij bekend verondersteld. Een eerste begin van experimenteren met dergelijke, overigens nog zeer complexe, optimalisaties laat onder andere zien dat de bestralingsbundel van verschillende kanten de patiënt

Dr. Daniel den Hoed Kliniek, afd. Radiotherapie, Groene Hilledijk 301, 3075 EA Rotterdam.

Dr.P.C.Levendag, radiotherapeut (tevens: Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Radiotherapie, Rotterdam).

Academisch Ziekenhuis, afd. Radiotherapie, Utrecht.

Prof.dr.J.J.Battermann, radiotherapeut.

Academisch Ziekenhuis, afd. Radiotherapie, Groningen.

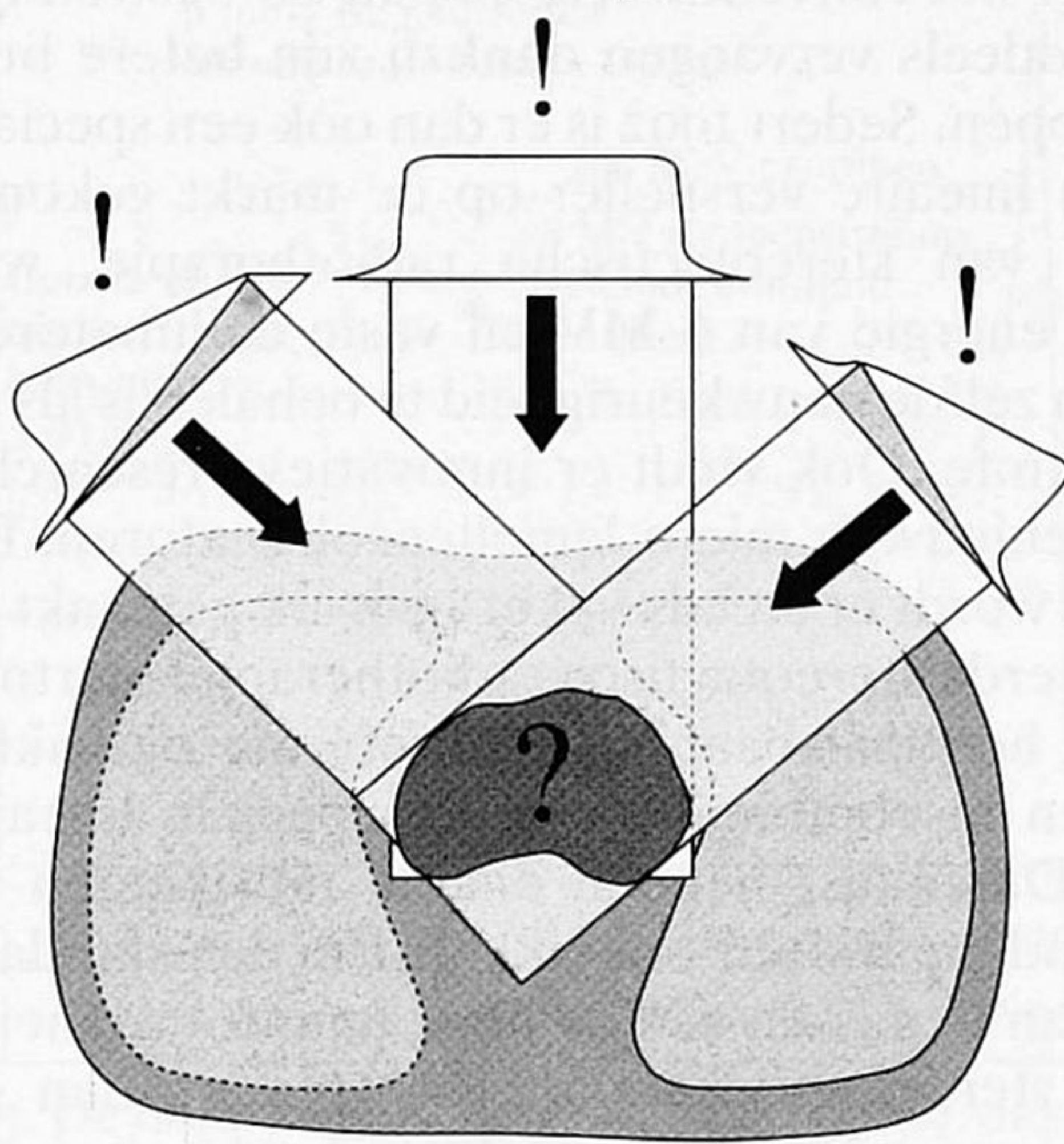
Dr.ir.H.Meertens, fysicus.

Erasmus Universiteit, afd. Celbiologie en Genetica, Rotterdam.

Prof.dr.J.H.J.Hoeijmakers, moleculair bioloog.

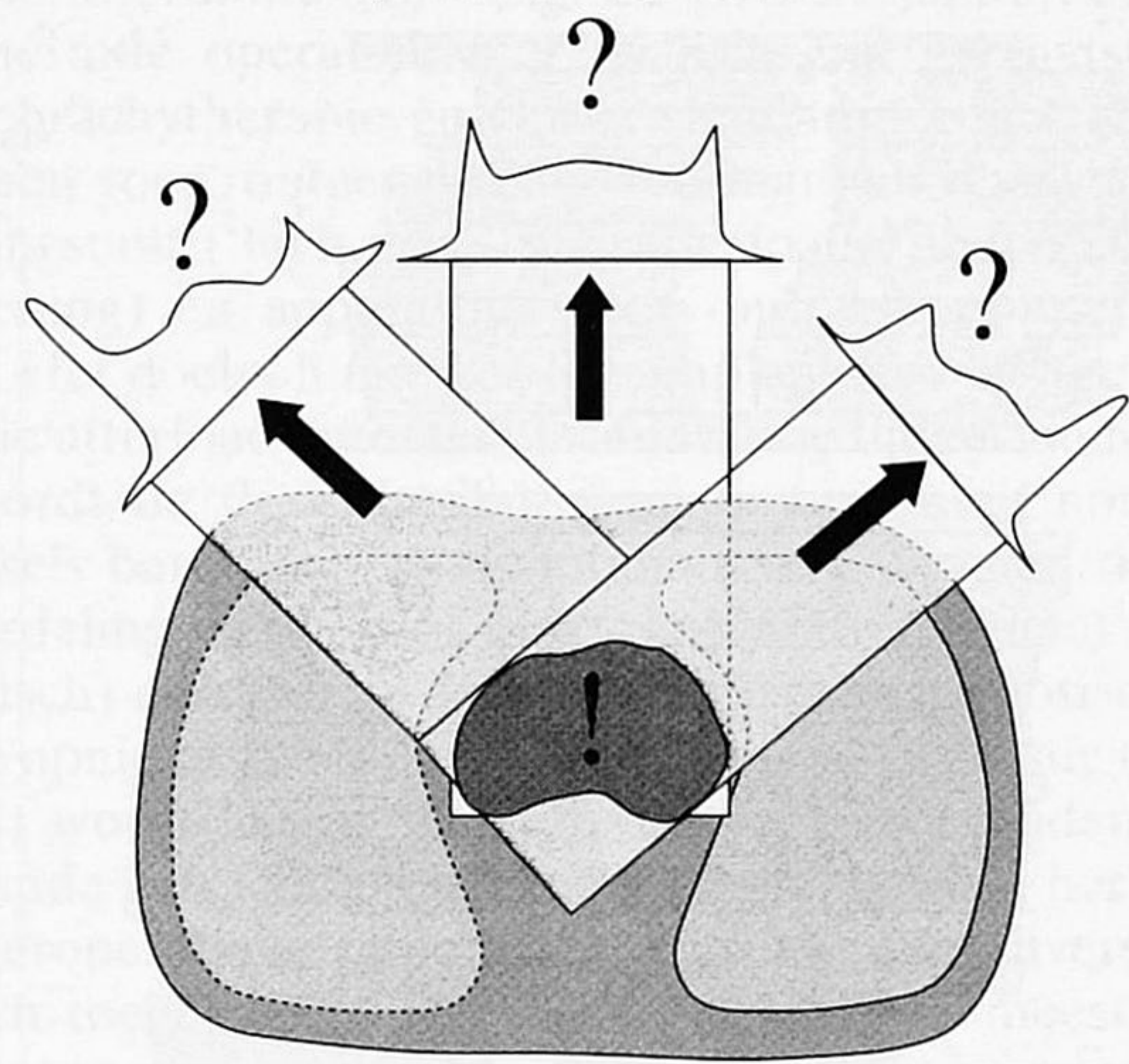
Correspondentie-adres: dr.P.C.Levendag.

klassieke bundelprofielen



a

optimale bundelprofielen



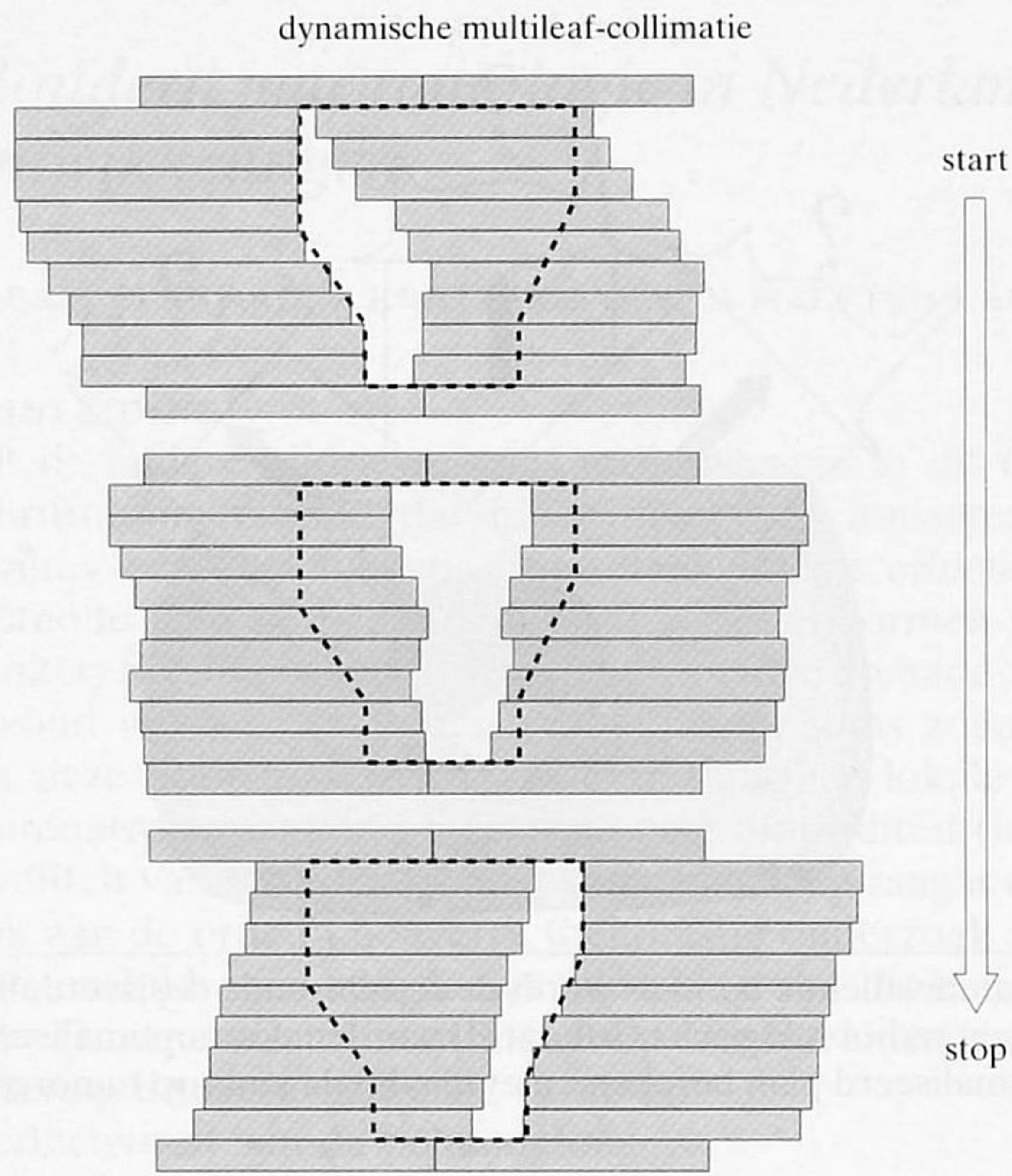
b

FIGUUR 1. Klassieke bestralingsplanning (a): voor een gegeven set (!) van invallende bundels wordt de resulterende dosisverdeling (?) berekend. 'Inverse planning' (b): voor een gewenste dosisverdeling en radiobiologisch resultaat (!) worden door optimaliseren de benodigde invallende (?) bundels bepaald. Er wordt dan een geoptimaliseerd plan berekend met maximale kans op tumorcontrole en minimale kans op normale weefselschade.

moet kunnen binnentreden (veelal 4 tot 6 velden), dat de intensiteit van een bestralingsbundel van plaats tot plaats moet kunnen variëren ('beam-intensity-modulation') en dat iedere bundeldoorsnede een specifieke vorm moet kunnen hebben (lamellen-collimator, 'multileaf-collimator', MLC). In de volgende paragrafen worden enkele voorbeelden gegeven van technieken die 'inverse planning' mogelijk maken, zoals de dynamische MLC en de scannende bundels (MM50/protonen).

Dynamische multileaf-collimator. Toepassing van onregelmatig gevormde bestralingsvelden is een alledaagse aangelegenheid in de radiotherapie. Om tot de optimale bundelvorm te komen wordt heden ten dage wel gebruik gemaakt van de zogenaamde beams-eye-view-optie, dat wil zeggen de projectie van het doelvolumen in de bundelrichting. De uiteindelijke veldvorm komt dan tot stand door plaatsing van (per patiënt aangepaste) afschermblokken of met behulp van een multileaf-collimator. Een dergelijke collimator bestaat in principe uit, ten behoeve van afscherming, twee tegenover elkaar gelegen rijen wolfram lamellen (breedte circa 1 cm); de onregelmatige veldvorm kan worden gecreëerd doordat iedere lamel separaat en computergestuurd in een willekeurige positie kan worden geplaatst. Behalve als begrenzer van de veldvorm zal de multileaf-collimator in de toekomst ook op een andere manier ingezet kunnen gaan worden: conventioneel wordt bestralingsapparatuur zodanig afgeregeld dat de stralingsintensiteit in de bundel loodrecht op de bundelas zo constant ('vlak') mogelijk is. Door nu vanuit één richting te bestralen, waarbij iedere lamel met zijn eigen geoptimaliseerde snelheidspatroon ('dynamisch') van links naar rechts beweegt (figuur 2), ontstaat effectief een intensiteit-gemoduleerde bundel. Met een moderne lineaire versneller, uitgerust met een MLC, kan in de naaste toekomst op dergelijke wijze intensiteitsmodulatie worden toegepast.

Racetrack Microtron MM50. In 1994 werd in Rotterdam dit nieuwe type versneller klinisch in gebruik genomen. Het heeft unieke mogelijkheden, ontwikkeld ten behoeve van conformatietherapie. De toevoeging '50' duidt op de maximale fotonen- of elektronenenergie in mega-elektronvolt (MeV) die voor therapie beschikbaar is. Behalve deze zeer hoge energie (conventionele versnellers gaan tot circa 25 MeV) heeft de MM50 nog een aantal andere bijzondere eigenschappen. De in een Racetrack Microtron gegenereerde smalle elektronenbundels worden door een vacuüm buizensysteem naar twee koppen ('gantries') getransporteerd ('dual gantry systeem'); dus één elektronenversneller met twee behandelruimten. De voor de bestraling benodigde graadmeters worden vastgesteld met behulp van CT-data en een 3D-computerplanningssysteem, welke via een computernetwerk (ethernet) verbonden is met de MM50-patiënt-database. In de instellingsfase van de computer van de MM50 worden, nadat een patiënt is gepositioneerd voor het eerste bestralingsveld, alle volgende velden vervolgens automatisch afgewerkt (van groot voordeel bij ingewikkelde configuraties voor conformatietherapie). Door de smalle elektronenbundels uit de versneller onder variabele hoeken op het doelgebied (t.b.v. fotonen) dan wel het verstrooiingsfilter (t.b.v. elektronen) te laten inschieten, ontstaan 'elementaire' bundels in verschillende richtingen. Deze elementaire bundels kunnen behalve in richting ook in intensiteit gevarieerd worden: hiermee kan voor elk bestralingsveld een optimaal stralings-intensiteitspatroon worden geproduceerd (intensiteitsmodulatie met scannende bundels). Anno 1995 is nog maar een zeer klein deel van alle MM50-mogelijkheden in gebruik genomen; zo zijn onder andere intensiteitsmodulatie en hoge (50 MeV) fotonen-/elektronenenergieën nog niet voor de kliniek beschikbaar. Vooral voor de complexe conformatietherapiestudies wordt in



FIGUUR 2. Dynamische lamellen- of 'multileaf'-collimatie. Er zijn 3 bestralingsvelden aangegeven voor een zelfde tumorvolume (stippellijn). Voor alle velden wordt vanuit het focus van het bestralingsveld naar de patiënt (tumor) gekeken. Het bovenste en onderste veld horen bij het moment van aanzetten, respectievelijk, uitzetten van de bestralingsbundel. Gedurende de bestraling bewegen de lamellen van de start- naar de stop-situatie (rechts naar links). Het middelste veld geeft de situatie weer op een willekeurig tussenliggend moment. De beweging van alle lamellen is onafhankelijk: de verplaatsing en de snelheid worden voor elke lamel individueel ingesteld (berekend).

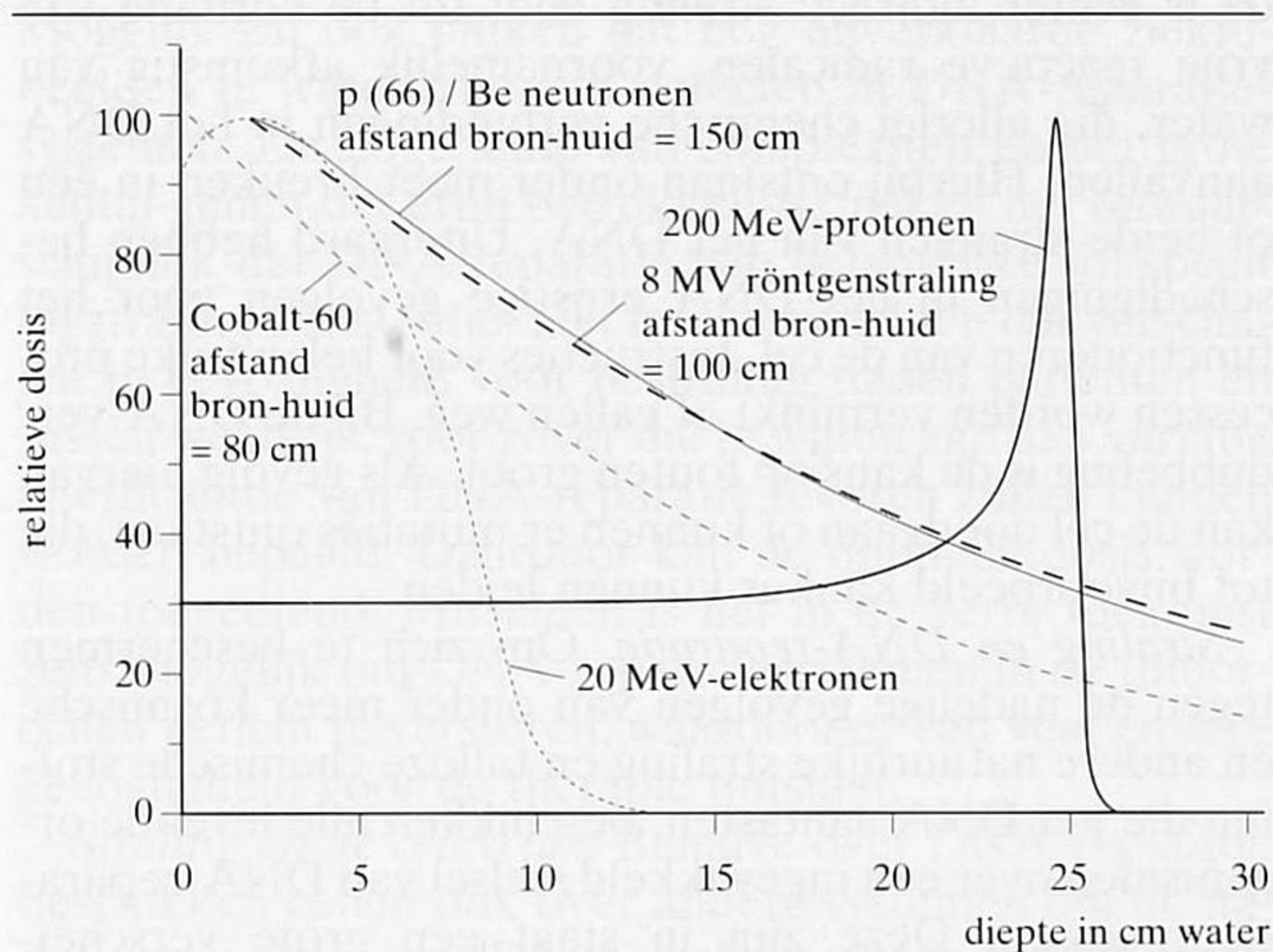
de nabije toekomst veel van de uiteindelijke MM50-mogelijkheden verwacht.

Stereotactische radiotherapie. Bij stereotactische radiotherapie wordt met zeer grote nauwkeurigheid een relatief klein doelgebied bestraald met een hoge dosis ioniserende straling. Het principe van deze techniek werd reeds in 1951 door Leksell beschreven; het duurde echter tot 1968 voordat ze voor het eerst toegepast kon worden door middel van het 'gamma knife'. Met dit apparaat kan een grote nauwkeurigheid bereikt worden; het maakt gebruik van een stereotactisch frame geplaatst op het hoofd van een patiënt en 201 afzonderlijke Cobalt-60-bronnen in een vaste koepelvormige opstelling rondom het isocentrum. De toepassing van het gamma knife is beperkt tot relatief kleine afwijkingen (circa 30 mm); zo nodig kunnen echter meer instellingen ('shots') gebruikt worden om een groter gebied te behandelen. De hoge stralingsdosis (10-20 Gy) wordt meestal in 1 zitting toegediend. Het toepassingsgebied omvat met name arterioveneuze malformaties en goedaardige tumoren in de hersenen (bijvoorbeeld N. acusticus-neurinoom, meningeoom, hypofysetumoren en craniofaryngioom). Daarnaast wordt stereotactische radiotherapie toegepast bij kwaadaardige primaire hersentumoren, hersenmetastasen en, in enkele centra, als onderdeel van func-

tionele neurochirurgie. In het algemeen heeft de lineaire versneller het conventionele Cobalt-60-bestralingsapparaat goeddeels vervangen dankzij zijn betere bundeleigenschappen. Sedert 1992 is er dan ook een speciale ('dedicated') lineaire versneller op de markt gekomen ten behoeve van stereotactische radiotherapie, waarmee met een energie van 6 MV en vaste collimatoren minstens een zelfde nauwkeurigheid te behalen is als met het gamma knife. Ook vindt er innovatieve research plaats op het gebied van micro-lamellencollimatoren. De laatste jaren wordt er steeds vaker gebruik gemaakt van gefractioneerde stereotactische radiotherapie: hiertoe is dan ook een herplaatsbaar lokalisatieframe ontwikkeld, te gebruiken in combinatie met de speciale lineaire versneller. Daarnaast hebben enkele fabrikanten aanvullende randapparatuur ontwikkeld om een standaardversneller aan te passen aan de hoge nauwkeurigheidseisen die aan stereotactische radiotherapie worden gesteld. Op dit moment is er op beperkte schaal een aangepaste versneller beschikbaar voor stereotactische radiotherapie in de Vrije Universiteit te Amsterdam. In het Gezondheidsraadrapport 'Stereotactische bestraling' wordt aangegeven, dat per jaar in Nederland ten minste 200 patiënten (exclusief nog de behandeling van metastasen) in aanmerking komen voor een stereotactische behandeling. Het ligt dan ook in de lijn der verwachting dat binnen afzienbare tijd in Nederland een tweede aangepaste of dedicated lineaire versneller beschikbaar komt.

Protonen. Met protonenstraling kan de stralingsdosis met grote precisie worden toegediend. De protonenstralingsbundel heeft een nauwkeurig instelbare indringdiepte in weefsel, een maximale dosisafgifte aan het eind van de baan en een scherpe begrenzing in zijwaartse richting. Fysisch gezien leveren protonen de beste stralingsbundel; in figuur 3 wordt het verschil weergegeven in dosisafgifte van een hoogenergetische fotonen- en een protonenbundel. De indringdiepte van een protonenbundel in weefsel is afhankelijk van de energie van de bundel. Om tot een voldoende diepte te kunnen komen (20-25 cm), is een energie van circa 200 MeV noodzakelijk. Voor het opwekken van een dergelijke stralingsbundel is een zeer geavanceerde deeltjesversneller noodzakelijk. De meeste van dergelijke versnellers bevinden zich momenteel in laboratoria voor het verrichten van kernfysisch onderzoek. In Nederland wordt begin 1996 in het Kernfysisch Versneller Instituut (KVI) te Groningen een nieuw cyclotron in gebruik genomen, op slechts enkele kilometers afstand van het Academisch Ziekenhuis Groningen. Het KVI biedt daarmee een unieke kans om deze nieuwe bestralingstechniek bij patiënten toe te gaan passen. Protonen zijn bij uitstek geschikt voor de behandeling van relatief stralingsongevoelige tumoren die gelegen zijn nabij weefsels en (of) organen met een lage tolerantie voor straling. Men kan hierbij denken aan hersentumoren, schedelbasistumoren, tumoren in de nabijheid van het ruggemerg, alsmede oogtumoren.

Met grote cyclotrons kunnen niet alleen protonen opgewekt worden, maar ook ionenbundels. Vooral de lichtere ionen (helium, neon, argon en zuurstof) lenen zich



FIGUUR 3. De dosis van fotonenstraling is relatief vlak onder de huid maximaal en neemt in de diepte af (voorbeeld Cobalt-60 en 8 MV-röntgenstraling). Protonen staan hun maximale dosis juist aan het eind van de baan af (zgn. 'Bragg-piek'; voorbeeld 200 MeV-protonen). Door energievariatie in de protonenbundel aan te brengen wordt de maximumdosis uitgesmeerd over de gehele tumorbreedte. Hierbij neemt de dosis vóór de tumor ook toe, maar blijft altijd lager dan in de tumor.

voor therapeutische toepassing. In dit geval spreken wij van zware deeltjes, vergelijkbaar met neutronen. Met de laatste is reeds veel ervaring opgedaan; neutronen blijken weliswaar biologisch effectiever te zijn dan de conventionele röntgenstraling, maar dit geldt voor zowel tumorweefsel als voor normale weefsels. Ionenbundels daarentegen hebben dezelfde fysische eigenschappen als protonen. Indien hierbij geteld wordt de hogere biologische effectiviteit valt mogelijk met deze bundels de therapeutische ratio toch te verbeteren. Tot nu toe zijn er slechts 2 centra in de wereld waar met dergelijke bundels gewerkt wordt, namelijk in Berkeley (Californië, USA) en in Chiba (Japan). De indicatiestelling voor dergelijke ionenstralingen is ongeveer gelijk aan het eerder genoemde indicatiegebied voor protonenstraling.

Peroperatieve radiotherapie. Dit is een bestralings-techniek waarbij tijdens een operatie, met de patiënt nog onder narcose, een eenmalige (hoge) dosis straling wordt toegediend. De omliggende normale weefsels kunnen bij deze bestralings-techniek maximaal worden gespaard door voorliggende weefsels tijdelijk uit de directe straling te houden. Peroperatieve radiotherapie kan in principe worden toegepast als uitwendige radiotherapie (lineaire versneller; IORT, mogelijk in Groningen en Eindhoven) of als brachytherapie ('integrated brachytherapy unit'; IBU, mogelijk in Rotterdam). Bij IORT wordt veelal gebruik gemaakt van elektronen die een beperkte, variabele indringdiepte hebben; door keuze van de juiste energie kan het doelvolumen optimaal worden bestraald en de achterliggende weefsels gedeels gespaard. De elektronenbundel wordt op het doelgebied gericht veelal via een perspexbuis. Bij IORT wordt de patiënt in het algemeen onder narcose van de operatiekamer getransporteerd naar de bestralingsruim-

te; in sommige ziekenhuizen is een lineaire versneller in de operatieruimte aanwezig. De IBU bestaat uit een afgeschermd operatiekamer, waarin zijn geplaatst een voor brachytherapie geschikte simulator, een OK-tafel met een voor röntgenstraling doorlaatbaar blad, een bestralingsunit ('high-dose-rate'-afterloader met afstandsbediening) en apparatuur voor on-line-computerplanning. Het doelvolumen wordt geïmplanteerd met gewone plastic afterload-catheters (2 mm); nog tijdens de narcose wordt de dosisverdeling in de tumor en normale weefsels berekend (en geoptimaliseerd). Indien de dosisverdeling inadequaat blijkt, kan het implantaat (geometrisch) eerst nog worden gewijzigd en de dosisverdeling opnieuw berekend. Bij een eenmalige fractie (hoge dosis) wordt het implantaat vervolgens verwijderd; bij geplande gefractioneerde brachytherapie blijft het in situ. Peroperatieve radiotherapie is elders bij diverse tumoren toegepast in fase I-II-onderzoeken, meestal bij patiënten met een slechte prognose. In de komende jaren zal de waarde van IORT en IBU, liefst in fase III-onderzoek, duidelijk moeten worden.

Verificatie van de dosisafgifte. Het verband tussen de toegediende stralingsdosis en het effect op weefsels (steile dosis-effectrelatie) vereist dat gedurende de gehele behandeling met grootst mogelijke nauwkeurigheid wordt gewerkt. Als gevolg van het dagelijks herpositioneren van de patiënt op de bestralings-tafel en het, eveneens dagelijks, opnieuw instellen van de bestralingsbundels, was de controle op de dosisafgifte tot voor kort een van de zwakste schakels van een bestralingsbehandeling. Door de ontwikkeling van de megavoltradiografie heeft men dit trachten te ondervangen. Bij de megavoltradiografie wordt een röntgenbeeld (film) gemaakt met behulp van de werkelijke bestralingsbundel. Zo'n megavoltbeeld laat anatomische structuren zien van de patiënt ten opzichte van de randen van het bestralingsvolumen. Het belangrijkste nadeel van deze filmmethode is dat het resultaat pas na enige tijd beschikbaar komt, waardoor men de instelling bij het begin van de bestraling niet snel genoeg kan beoordelen. Bovendien is het niet mogelijk om het bewegen van de patiënt tijdens de werkelijke dosisafgifte te verifiëren. Ter vervanging van de bestaande megavolt-filmtechniek heeft men nu echter ook de beschikking over een elektronische megavolt-röntgencamera die binnen enkele seconden een (digitaal) beeld geeft. Door digitale beeldbewerking wordt de waarneembaarheid van anatomische structuren verbeterd; digitalisering van de filmbeelden is ook wenselijk voor automatische kwantitatieve analyse van gegevens. De grote vooruitgang is dat de beelden vrijwel direct, nog tijdens de bestraling, beschikbaar zijn. Beweging van een object met een hoog contrast gedurende de bestraling, bijvoorbeeld een veldgrens, kan men nu ook volgen. Dit is met name van belang voor toepassingen van computergestuurde bestraling.

Men moet niet alleen kunnen controleren of de toediening van de stralingsdosis geometrisch nauwkeurig is, maar ook of de absolute waarde van de dosis straling binnen een marge van enkele procenten overeenstemt met de geplande dosis. Hiertoe maakt men gebruik van

in vivo-metingen van de intree- en uitredosis gedurende de bestralingszitting. Deze in vivo-dosimetrie zal in toenemende mate een structureel onderdeel worden van het systeem van kwaliteitsbewaking. Voor in vivo-dosimetrie worden in de regel twee technieken toegepast. De meeste bestralingsinstituten maken thans gebruik van thermoluminescentie-dosimetrie. Een veelbelovende toekomstmogelijkheid is het gebruik maken van halfgeleider-detectoren. Deze methode heeft het voordeel dat de meetwaarde vrijwel meteen omgerekend kan worden in een dosiswaarde. Op deze manier kunnen fouten in de patiëntinstelling snel worden opgespoord en gecorrigeerd.

MOLECULAIRE RADIOBIOLOGIE

Tot nu toe is vooral veel moeite gestoken in technische verbeteringen. Hoewel de grenzen van deze ontwikkeling zeker nog niet zijn bereikt en er reeds aanzienlijke vooruitgang is geboekt, is het anderszins duidelijk, dat dit niet een radicale doorbraak zal opleveren. Mogelijk kan fundamenteel onderzoek naar de effecten van bestraling, naar het mechanisme waarmee tumorcellen zich weten te onttrekken aan de stralingsdood in de toekomst verbetering brengen in het radiotherapeutisch rendement. In het bijzonder de introductie van de moleculaire biologie, die op een groot aantal terreinen van onderzoek een ware revolutie heeft teweeggebracht, zal voor de toekomst ongetwijfeld nieuwe kennis opleveren. Het verkrijgen van fundamenteel inzicht is een voorwaarde voor het gericht ontwikkelen van nieuwe toepassingen en verbeteringen.

Fundamenteel radiobiologisch onderzoek en toekomstige ontwikkelingen

Waarom gaan de (tumor)cellen na een dosis van 10 Gy bestraling eigenlijk dood? Welke processen zijn hiervoor van belang en wat houdt doodgaan precies in? Hoe komt het dat na verloop van tijd tumorcellen veel beter bestand worden tegen bestraling? Om vragen als deze te beantwoorden is onderzoek op cellulair en moleculair niveau noodzakelijk. Door het effect van bestraling van de celkern en van het omringende cytoplasma afzonderlijk te bepalen, bleek dat de kern de gevoelige plek is van de cel. Zoals bekend ligt in de celkern alle genetische informatie opgeslagen in de vorm van een 'langdradig' molecuul, de DNA-dubbele helix. De volgorde van de 4 bouwstenen, adenosine (A), thymidine (T), cytidine (C) en guanosine (G), bevat in codevorm de instructies voor alle eiwitten en daarmee indirect voor alle cellulaire processen. Het DNA in elke menselijke kern beslaat zo'n 2 meter (6×10^9 bouwstenen) en bevat ongeveer 100.000 erfelijke eigenschappen (genen). Het is netjes verpakt in een chromatinestructuur, die deel uitmaakt van de chromosomen. Bij elke celdeling wordt het hele DNA verdubbeld, zodat de dochtercellen weer beschikken over een volledige set van genen. Alles wijst erop dat beschadigingen in het vitale DNA-molecuul de oorzaak zijn dat de bestraalde cel doodgaat. Ioniserende straling richt rechtstreeks een aantal verschillende soorten beschadigingen aan in het DNA. De voornaamste bron van scha-

de is echter indirect: straling leidt tot de vorming van vrije reactieve radicalen, voornamelijk afkomstig van water, die allerlei chemische verbindingen in het DNA aanvallen. Hierbij ontstaan onder meer breuken in één of beide strengen van het DNA. Uiteraard hebben beschadigingen in het DNA ernstige gevolgen voor het functioneren van de cel. Instructies voor belangrijke processen worden verminkt of vallen weg. Bij de DNA-verdubbeling is de kans op fouten groot. Als gevolg hiervan kan de cel doodgaan of kunnen er mutaties ontstaan, die tot bijvoorbeeld kanker kunnen leiden.

Straling en DNA-reparatie. Om zich te beschermen tegen de nadelige gevolgen van onder meer kosmische en andere natuurlijke straling en talloze chemische stoffen die het DNA aantasten, beschikken alle levende organismen over een ingewikkeld stelsel van DNA-reparatieprocessen. Deze zijn in staat een grote verscheidenheid van DNA-beschadigingen te herkennen en op een ingenieuze manier ongedaan te maken. De genen voor de betrokken reparatie-eiwitten liggen zelf ook weer gecodeerd op het DNA. Enkelstrengsbreuken in de dubbele helix kunnen redelijk eenvoudig worden gerepareerd, omdat de andere streng nog intact is. Daardoor is het geen probleem uit te vinden welke gebroken uiteinden aan elkaar horen. Bij dubbelstrengsbreuken is de zaak veel complexer, omdat de cel de juiste uiteinden aan elkaar moet knopen zonder dat informatie verloren gaat. Het blijkt dan ook dat röntgenstraling vaak leidt tot verlies van delen van chromosomen en tot chromosomale afwijkingen, waarbij de verkeerde stukken DNA aan elkaar zijn gelast. Dubbelstrengsbreuken worden algemeen beschouwd als de meest cytotoxische letsels en hun wijze van herstel vormt dan ook een onderwerp van intensief onderzoek. Duidelijk is dat reparatie van zulke beschadigingen in het DNA 'gymnastiek van een hoog niveau' vergt. Met moleculair-biologische technieken is een aantal van de genen die coderen voor reparatie-eiwitten geïsoleerd. Dit opent de weg om hun functie in het reactiemechanisme te achterhalen en uiteindelijk het gehele proces in de reageerbuis na te bootsen. Uit het onderzoek tot nu toe is onder meer naar voren gekomen dat de processen die de darmbacterie *Escherichia coli* en bakkersgist gebruiken om dubbele DNA-breuken te repareren, heel sterk lijken op de manier waarop zoogdiercellen dat doen. De opvallend sterke conservering van DNA-reparatie door de evolutie, maakt lagere organismen tot een gewild en relevant onderwerp van onderzoek, omdat ze experimenteel veel gemakkelijker toegankelijk zijn. Het ligt in de verwachting dat in de nabije toekomst het werkingsmechanisme van een aantal reparatieprocessen in grote lijnen in kaart zal zijn gebracht. Dit is van belang voor onze kennis omtrent welke schaden welke effecten bewerken en wat de bijdrage is van DNA-reparatie bij het voorkómen van celdood, DNA-mutaties en kanker. De isolatie van reparatiegenen maakt het ook mogelijk om dezelfde genen in muizen gericht uit te schakelen. Dergelijke hersteldeficiënte, stralingsgevoelige muismutanten vormen een waardevol proefdiermodel voor radiobiologisch en therapeutisch onderzoek en voor kankeronderzoek in het algemeen.

Mogelijk zal ook blijken dat nog onverklaarde ziektebeelden te wijten zijn aan defecten in DNA-reparatiesystemen. De hoge mate van complexiteit en het grote aantal genen dat erbij betrokken is, maken het onwaarschijnlijk dat DNA-reparatie een belangrijke rol speelt bij stralingsresistentie. Het is te verwachten dat verschillen in gevoeligheid voor bestraling tussen patiënten en tussen weefsels, voor zover die te wijten zijn aan variatie in efficiëntie van DNA-reparatie tevoren zullen kunnen worden bepaald. Daardoor kan de optimale dosis worden toegediend. Misschien is het in de verre toekomst zelfs mogelijk om DNA-reparatiesystemen in de tumorcellen gericht te verstoren, waardoor er een veel grotere gevoeligheid voor de therapie ontstaat.

Straling en de celcyclus. Behalve over DNA-reparatie beschikken cellen ook over andere systemen om de nadelige gevolgen van DNA-stralingsschade te beperken. Eén daarvan is het vermogen om de celdeling tijdelijk te staken. Dit geeft DNA-reparatie de tijd eerst herstelwerk te verrichten alvorens er onherstelbare fouten worden gemaakt, bijvoorbeeld doordat tijdens het verdubbelen van het DNA een verkeerde bouwsteen wordt ingebouwd tegenover een beschadiging, of wanneer chromosomen met breuken worden doorgegeven aan dochtercellen. Uit moleculair-biologisch onderzoek is gebleken dat dit mechanisme in veel tumorcellen niet meer functioneert. Het p53-gen, dat in ongeveer 50% van alle tumoren is gemuteerd, speelt in dit proces een belangrijke rol. Door het ontbreken van de stop in de celcyclus zullen tumorcellen weliswaar meer fouten maken, maar doordat ze niet stoppen met de celdeling zullen ze tevens sneller delen. Dit kan netto resulteren in een snellere groei van de tumor en biedt een verklaring voor het optreden van stralingsresistentie. Onlangs is een aantal genen die betrokken zijn bij de controle over de celdeling en het vermogen om een tijdelijke stop in te lassen, geïsoleerd. Ook hier bleek dat er verrassende overeenkomsten zijn met hetzelfde mechanisme in gist. Zeer onlangs is ook het gen gekloneerd dat gemuteerd is bij ataxia telangiectasia, een ernstige erfelijke aandoening, gekenmerkt door ataxia, telangiëctasie, immunodeficiëntie, predispositie voor kanker, chromosomale afwijkingen en overgevoeligheid voor röntgenstraling. Het aangedane gen codeert voor een eiwit dat veel overeenkomsten vertoont met een celcyclus-eiwit uit gist. Een andere erfelijke ziekte, het 'Nijmegen-breuksyndroom' is waarschijnlijk ook te wijten aan een defect in het celdelingsproces. Deze zeldzame aandoening gaat gepaard met een groeidefekt, microcefalie, immuunstoornissen, een verhoogde frequentie van kanker en van chromosomale afwijkingen en eveneens stralingsgevoeligheid. Toekomstig onderzoek kan inzicht geven in het mechanisme van de regulatie van de celdeling en het belang van dit proces bij stralingsgevoeligheid en resistentie van individuele personen, weefsels en tumoren. Muismutanten voor bijvoorbeeld het ataxia telangiectasia-gen zullen een belangrijk proefdiermodel zijn voor deze ziekte en voor radiotherapie in het algemeen.

Straling en apoptose. Ook het proces van celdood heeft een sterke relatie met radiotherapie. Als een nor-

male cel een zodanig hoge dosis straling krijgt dat het gevaar van mutaties die kunnen leiden tot kanker groot is, treedt er een mechanisme van actieve celdood in werking. Deze 'altruïstische suïcide' van de cel, ook wel aangeduid als 'apoptose', dient ervoor om het organisme als geheel te beschermen tegen het ontstaan van kanker. Ook in dit proces speelt het al genoemde p53-gen een belangrijke rol. Apoptose is dan ook verstoord in een groot deel van de tumoren: waar het gezonde weefsel na bestraling actief doodgaat, blijven tumorcellen doorgroeien. Het is zeer waarschijnlijk dat stralingsresistentie voor een belangrijk deel op het verlies van apoptose berust. Het proces van actieve celdood is van belang voor de normale ontwikkeling. Experimenten met een bepaald wormpje dat luistert naar de naam *Chaenorabditis elegans* heeft dit onderzoek in een stroomversnelling gebracht en inmiddels is reeds een groot aantal apoptose-genen van dit organisme en van zoogdieren beschikbaar. Ook uit deze ontwikkeling valt een doorbraak te voorzien wat betreft het inzicht in het mechanisme en het belang van dit proces voor radiotherapie. Wellicht verschaft deze kennis ook de mogelijkheid het effect van bestraling te vergroten.

Mogelijkheden in de verdere toekomst

Uit het voorgaande blijkt duidelijk dat een drietal terreinen van onderzoek voor de radiobiologie van grote betekenis zijn: DNA-reparatie, celcycluscontrole en apoptose. Uit de opgedane inzichten spruiten hopelijk mogelijkheden voort die radiotherapie aanzienlijk effectiever en selectiever maken. Uiteindelijk is het zelfs te hopen dat moleculair-biologisch onderzoek radiotherapie overbodig zal maken, omdat doeltreffende, gerichte therapieën en vroegtijdige detectie worden ontwikkeld. Dat kan echter misschien nog wel wederom een kleine honderd jaar duren.

Aanvaard op 21 augustus 1995

Bladvulling

Uit de Notulen der Heeren Bewindhebbers van de Oost-Indische Compagnie, ter kamer Zeeland, i.d. 17 Nov. 1749

'Op het voorgebrachte van de Heeren van de Equipage, is goedgevonden en verstaan, dat aan de Opperhoofden van de schepen by Resolutie dezer vergadering zal worden gelast en bevolen, dat voortaan bij aantekening in de Journalen zullen moeten doen blyken, dat dagelyks en zoo dikmaals zulks met gevoeglykheid kan geschieden, gebruik is gemaakt van de zgn. Blaasbalken, die met de schepen werden medegegeven tot het uithalen van de kwade en inbrengen van de versche lucht, tot voorkoming van ziekten en sterften onder het scheepsvolk; en zal Extract dezer Resolutie, onder de papieren in de scheepsdoo's, telkens worden medegegeven, om zig daarnaar te reguleren'.

(Berichten Binnenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1895;39I:434.)