
Strålbehandlingens utveckling

LARS R. HOLSTI

Från upptäckten av röntgenstrålarna i november 1895 dröjde det inte länge till den första cancerbehandlingen med röntgenstrålar i januari 1896. De första 25 åren i röntgenterapins historia var inte speciellt smickrande. Under de följande 25 åren gjordes viktiga framsteg inom klinisk strålterapi. Under de senaste 50–60 åren har förändringarna skett gradvis, och modern strålterapi är en etablerad kurativ behandlingsmetod. Den vetenskapliga bakgrunden är solid och insikterna i cancerbiologi och strålbologi har ökat drastiskt. Den tekniska utvecklingen har varit enorm. Indikationerna för strålbehandling har växlat genom tiderna, men trots framstegen inom cancerkirurgi och medicinsk cancerbehandling finns för närvarande inget som talar för att behovet av radioterapi skulle minska.

Inledning

Professorn i fysik Wilhelm Conrad Röntgen upptäckte de s.k. X-strålarna i november 1895 i samband med elektromagnetiska experiment. Dessa osynliga strålar kallades snart röntgenstrålar. Röntgenbilden av fru Röntgens hand banade vägen för röntgendiagnostiken. Den första röntgenbehandlingen gavs en bröstcancerpatient i Chicago i januari 1896. Hudreaktioner hos personer som arbetat med röntgenrör eller röntgenstrålar var det första vittnesbördet om en fysiologisk effekt. Från de följande åren finns en rad rapporter om effekten av röntgenstrålning på olika dermatologiska åkommor. Tage Sjögren och Thor Stenbäck från Stockholm publicerade 1900 varsitt fall av hudcancer som framgångsrikt behandlats med röntgenstrålar, ett basaliom och ett skivepitelkarcinom (1). I Finland gavs den första röntgenbehandlingen 1903 vid Kirurgiska sjukhuset i Helsingfors, där professorn i kirurgi Ali Krogius framgångsrikt bestrålade en patient med multipelt periostalt sarkom i skallbenet (2).

FÖRFATTAREN

Lars R. Holsti är professor emeritus i strålbehandling och cancersjukdomar samt f.d. överläkare för Strålbehandlingskliniken. Hans forskning har bl.a. kretsats kring behandling av olika cancersjukdomar och experimentell strålbologi, speciellt fraktionering.

Historisk bakgrund

De första behandlingsresultaten av hudcancer var så dramatiska, att man trodde att man hade kommit på en mirakelmetod som botar all cancer. Samma överentusiasm förekom senare när de första cytostatika kom i bruk. Den orealistiska synen på röntgenbehandlingen förvandlades snart till djup pessimism när recidiv och svåra komplikationer i normala vävnader observerades. I den tidiga strålbehandlingen simulerades kirurgi; cancer skulle förstöras med en enda stor stråldos.

Under de första åren fanns det ingen utbildning i strålterapi. Kirurger och dermatologer praktiserade röntgenbehandling som bisyssla. De första åren bedrevs röntgenbehandling empiriskt med ledning av iakttagbara reaktioner. Röntgenrören var i början primitiva och matades med öppna högspänningsledningar. Fram till mitten av 1920-talet användes den biologiska dosenheten HED, huderytemdos. Denna dosimetri var mycket osäker, och man eftersträvade därför fysikaliska mätmetoder. Man började mäta joniseringen i luft, vilket lade grunden för enheten "R", roentgen, som vid den andra internationella radiologkongressen 1928 i Stockholm antogs som doseringsenhet.

Efter de tidiga åren följde en period av klinisk experimentering. Det blev småningom klart att en massiv engångsdos, vilket hade tillämpats speciellt i Erlangen, Tyskland, inte var det bästa. Besvikelsen var så stor att man i början av 1920-talet var färdig att avstå från strålbehandling vid cancer. Men i Paris gjordes

viktiga upptäckter. Regaud bestrålade testiklar av bagge och fann att en stor dos ledde till sterilitet, samtidigt som det orsakade hudnekros. Samma dos uppdelad på fem mindre engångsdoser orsakade också sterilitet men inte hudskador (1). Fraktioneringen utvecklades av Claude Regaud och Henri Coutard. De bestrålade huvud- och halskarcinom med olika fraktioneringsmönster, och 1922 kunde de rapportera om sex larynxcancerpatienter botade med röntgenbehandling (3). Den kliniska strålterapiens födelseår anses vara 1922. Coutard använde lågintensitets (low-dose rate) röntgenstrålning som påminde om lågdosradiumteknik (4, 5). Coutards behandlingsmönster antogs i flertalet länder.

I Manchester utvecklade Paterson en annan typ av röntgenbehandling. Radikal röntgenbehandling användes vid tidiga fall av cancer och drevs till en absolut toleransgräns. Paterson använde små fält och utvecklade så småningom standardiserade fältarrangemang för speciella cancertyper (6, 7). Under 1930- och 1940-talen utvecklades fraktionerad strålterapi i Paris samt bestrålningsteknik och dosimetri i Manchester.

Tidigt konstaterades att olika organ, vävnader och tumörtyper reagerade olika på strålbehandling. Viktiga parametrar som studerades var den totala behandlingstiden, intensiteten, antalet fraktioner och intervallen mellan dem. Gösta Jansson i Helsingfors förstod tidigt tidsfaktorns betydelse (8). Sambandet mellan total stråldos, behandlingstid vid daglig fraktionering och klinisk effekt studerades av Magnus Strandqvist i Stockholm (9). Hans klassiska arbete blev under lång tid vägledande framför allt vid extern strålbehandling.

Ännu på 1920- och 1930-talen och även på 1940-talet klassificerades tumörerna som strålkänsliga eller strålresistenta beroende på responsen. Skivepitelkarcinomen var i allmänhet strålkänsliga medan adenokarcinomen var strålresistenta. Nu vet man att den viktigaste faktorn för strålresponsen är tumörens storlek, dvs. antalet tumörceller, inte histologin. Stora tumörer kräver större stråldos än små tumörer.

I Finland var man i början mera intresserad av radiumbehandling än röntgenbehandling. Karolina Eskelin (10) och O.A. Boije (11) var de första som beskrev radiumbestrålningens effekter. En radiumenhet grundades på Kvinnokliniken 1926.

Ett antal behandlingsrapporter publicerades i våra medicinska tidskrifter (11), men

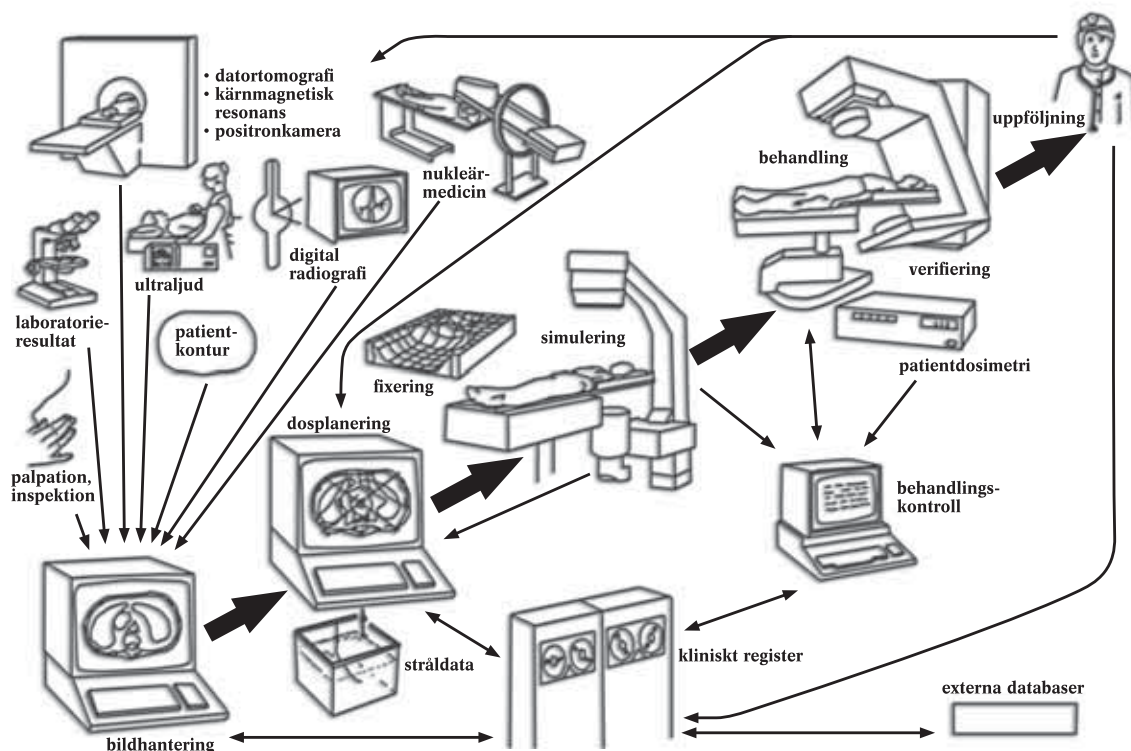
de första som hade inflytande var Gustaf-Adolf Wetterstrand (1874–1959) vid Maria sjukhus, Gösta Jansson (1887–1959) vid Kirurgiska sjukhuset och Sakari Mustakallio (1899–1989) vid Röda Korsets sjukhus. Wetterstrand hade startat postoperativ strålbehandling av bröstcancer (13). Jansson var intresserad av röntgenstrålningens biologiska verkningar. Mustakallio studerade bentumörer och blev senare förgrundsgestalten inom strålterapi. År 1936 grundades Strålbehandlingsinstitutet vid Helsingfors Allmänna Sjukhus. Mustakallio blev överläkare för institutet. Konkurrensen mellan docenterna Gösta Jansson och Sakari Mustakallio var jämn om professuren i medicinsk radiologi som hade grundats vid Helsingfors universitet 1949. Mustakallio utnämndes 1950.

Utveckling mot modern strålterapi

I fråga om extern strålbehandling av djupt liggande tumörer var man tidigt medveten om begränsningarna hos 200 kV röntgenstrålning, vilka man försökte reducera med korseldsbestrålning från många fält, rotations-, pendel- och konvergensbestrålning. Genom kärnfysikaliska framsteg under andra världskriget blev artificiella radionukleotider tillgängliga. Starka koboltpreparat (60 Co) med små dimensioner möjliggjorde extern gammabestrålning med långa behandlingsavstånd. Koboltkanonerna ersatte snabbt radiumkanonerna.

Två framsteg under 1950-talet revolutionerade strålbehandlingen: megavoltterapien infördes i stora delar av Amerika och Europa, och strålbiologiska experiment ledde till begreppen cellernas överlevnadsfraktion och hypoxiska celler.

Koboltkanonerna dominerade på 1950- och 1960-talen, men snart utvecklades elektronacceleratorer, betatroner och linjära acceleratorer, som producerade högenergetisk röntgenstrålning. Man kan också utnyttja det primära elektronknippet för behandling. Strålningen med megavoltenergi producerar sin maximala jonisering djupt under huden, vilket effektivt eliminerar hudens stråltolerans som begränsande faktor. Under röntgenperioden var huden den vävnad som främst begränsade stråldosens storlek. Megavoltstrålningens penetration tillät bestrålning av djupt liggande tumörer. Avsaknaden av akuta hudreaktioner och ökad tumördöds förändrade strålterapi totalt. Längre avstånd mellan



Figur 1. Schematisk bild av hur moderna radiologiska metoder och datorteknik kan utnyttjas för stråldosplanering samt informationsflöppet i det nordiska CART-programmet. (Källa Finlands Läkartidning 1997:52, s. 1141, Holsti, LR)

strålkälla och patient tillät användandet av relativt stora fält (14–16).

Nya krav på den fysikaliska dosimetrin ställdes. Den gamla dosenheten R ersattes med den ur fysikalisk synpunkt mera adekvata dosenheten "rad" baserad på energiabsorptionen i vävnader, som sedan i SI-systemet omskrevs till "gray" (Gy). Även med avseende på den praktiska stråldosplaneringen har de nya hjälpmedlen ställt stora krav. Denna planering har i hög grad kunnat förfinas bl.a. genom nya radiologiska diagnostiska metoder, speciellt datortomografi i kombination med sofistikerade dosplaneringsdatorer. Betydande nordiska insatser har här gjorts inom det s.k. CART-programmet, computer aided radiotherapy (Figur 1) (1). I Finland utvecklades ett nytt dosplaneringssystem. Ett alltmer detaljerat anatomiskt underlag och mera avancerade beräkningsmetoder gör det möjligt att fastställa den 3-dimensionella målvolymer. Dosplaneringen var länge endast 2-dimensionell.

Klinisk strålbibliologi

Inom cellulär och klinisk strålbibliologi upptäcktes och prövades nya sätt att öka effektiviteten av strålbibliologi (17, 18). Syrebrist visades medföra strålbibliologi, och senare har faktorer som gäller reparation, repopulation och reoxygenation stått i centrum för analysen av strålbibliologiens akuta och sena effekter i normala vävnader och tumörer. Av störst praktiskt intresse är dock de försök som gjordes att genom förändring av fraktioneringsmönstret öka strålbibliologiens effekt (19). Strålbibliologiens biologiska bas har starkt utvecklats sedan 1950- och 1960-talen (20, 21).

Tumörer är heterogena till sin natur, och därför är kvantitativa responsmätningar inte tillförlitliga. Normala friska vävnader är i princip homogena, och mätningen av strålningens effekter kan i dem göras mer tillförlitligt. De friska vävnaderna är referensvävnader i strålbibliologi.

En av de viktigaste utvecklingslinjerna inom strålningsbiologin har varit den cellkinetiska forskningen av tumörer hos människan (22). Detta har redan inverkat och kommer fortsättningsvis att inverka på stråldoseringen. Vid s.k. split course-strålbehandling togs en cirka två veckors paus för att spara friska vävnader. Man antog att reoxygenation äger rum i tumörerna och att det inte sker någon proliferation (23). För att kompensera pausen höjde man totaldosen med 10 procent (23). Utan kompensation skedde det vid skivepitelkarcinom i huvudet och halsen en accelererad repopulation under pausen eller under den utdragna strålbehandlingen (24). Vid adenokarcinom i prostata sker detta å andra sidan inte, eftersom de tillväxer långsamt (25).

Att undvika skador på normalvävnad är ett ytterst viktigt mål för strålbehandlingen. Snabbt tillväxande friska vävnader som hud och slemhinnor reagerar snabbt på strålbehandling, i allmänhet redan under behandlingens gång, och de läks snart efter behandlingen. Däremot uppkommer skadan i långsamt tillväxande friska vävnader, som lungor och ryggmärg, först flera månader efter det att strålbehandlingen avslutats, och den kompensatoriska tillväxten inleds också sent i dem.

I snabbt växande tumörer måste man ge behandlingen inom en kort tid (accelererad fraktionering). Då kan de akuta reaktionerna vara kraftiga, men de läks. Vid långsamt växande tumörer är det lämpligt att ge strålbehandling ungefär inom normal total behandlingstid (hyperfraktionering). Då är de akuta reaktionerna mindre och man kan undvika sena skador, tumören reagerar däremot bra.

Molekylär biologi – ny biologi

Strålbehandlingens biologiska grundval (20, 21) har utvecklats från klassisk strålningsbiologi till strålningsbiologi som grundar sig på molekylärbiologi (26, 27). Molekylärbiologin med sina nya begrepp kommer att förändra den traditionella strålningsbiologin och det strålningsbiologiska tänkesättet (26, 27). De klassiska strålningsbiologiska iakttagelserna står kvar (27), men man har fått bättre klarhet i hur DNA-skadan repareras, och de reparerande enzymerna har kunnat fastställas. Man känner bättre till förändringarna på cellnivå (Figur 2). Den nya biologin, som influeras av cancerbiologin och molekylärbiologin, kan revolutionera cancerbehandlingens begrepp (26).

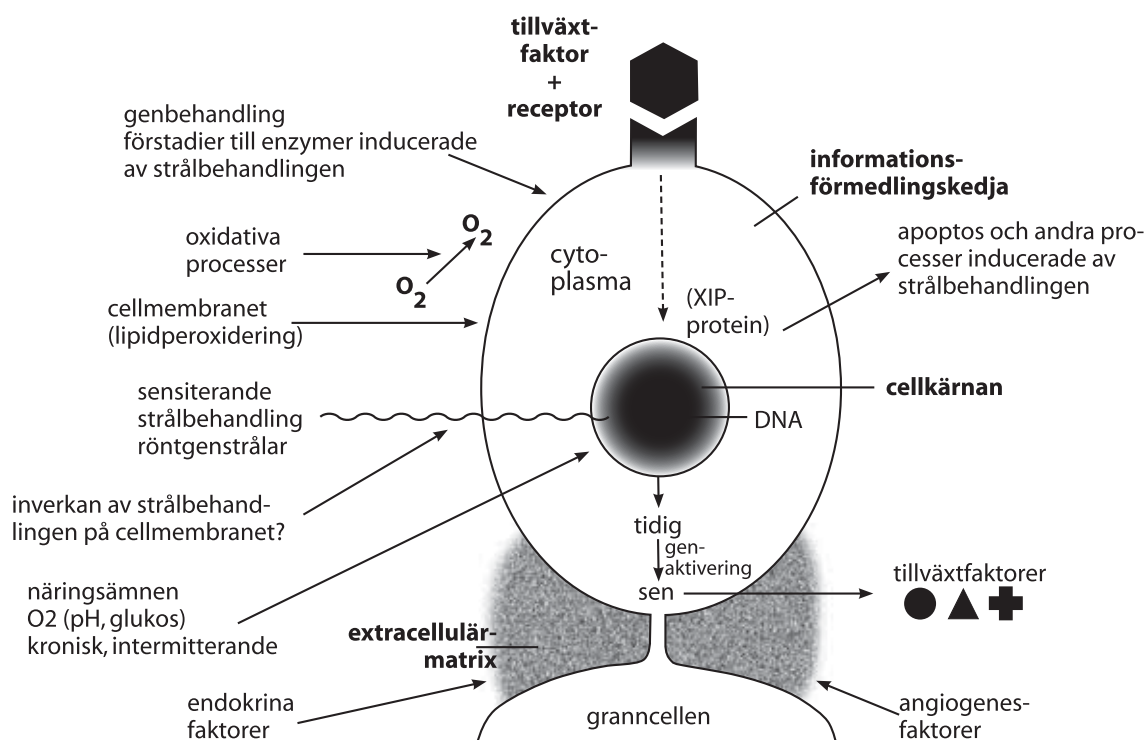
Lokal kontroll

På 1970- och 1980-talen ansåg man att lokala recidiv tydde på att canceren var mycket högradigt malign och på att dessa patienter hade latent metastaser redan vid primärbehandlingen. Man satsade inte på att bemästra sjukdomen lokalt. Senare har det framhållits att behandlingsresultatet är beroende av den lokala kontrollen, som ökar chansen för överlevnad (28, 29). Lokala recidiv ökar antalet metastaser. Man har lyckats minska de lokala postoperativa recidiven med strålbehandling. En absolut förutsättning för tillfrisknande är att primärtumören och de regionala lymfknutorna förstörs. Om canceren inte helt försvinner har behandlingen misslyckats. Inom strålbehandlingen innebär ett partiellt behandlingssvar ett misslyckande (30).

Utvecklingen inom strålbehandlingen grundar sig först och främst på tillämpningen av strålningsbiologiska principer (31, 32), samt delvis på den tekniska utvecklingen. Den viktigaste orsaken till recidiv efter strålbehandling är en ökad tillväxt och repopulation av cancerceller som överlevt strålbehandlingen. Då behandlingstiden blir längre ökar mängden lokala recidiv, bland annat vid huvud- och halscancer. Den mest effektiva metoden att motverka detta är att skära ner behandlingstiden. För att uppnå en kortare behandlingstid kan patienten ges flera doser om dagen medan den totala dosen och dosen per gång förblir nästan oförändrade (accelererad fraktionering). En annan möjlighet är hyperfraktionering, som innebär en mindre engångsdos än vanligt två till tre gånger om dagen utan att den totala behandlingstiden förkortas. Den totala dosen är dock större. Båda metoderna ger ungefär 15 procent bättre lokal kontroll av huvud- och halscancer jämfört med sedvanlig fraktionering (32, 33). Med enbart strålbehandling kan man kurativt behandla en betydande del av fallen av skivepitelcancer och adenokarcinom, som huvud- och halscancer, prostatacancer samt cancer i livmoderhalsen och livmoderkroppen (29, 34).

Utveckling av kurativ strålterapi

På 1920-talet började Coutard följa patienternas kliniska tillstånd och strålbehandlingsreaktioner under behandlingen, och han inledde också den kliniska uppföljningen av patienterna. Strålbehandling, som under den första tiden förblev palliativ, utvecklades på



Figur 2.

Strålbilologiska effekter på cellnivå. Förutom DNA kan cellmembranets, cellplasmans och cellkärnans proteiner vara strålskadans objekt. Generna aktiveras och nya proteiner uppstår. Tillväxtfaktorer och cytokiner kan uppstå och utsöndras. Reparationsenzymerna vid DNA-skada har komplicerade mekanismer. (Källa Kliniken säteilybiologia, Red. T. Lahtinen och LR Holsti, Duodecim 1997, s. 14, Holsti LR samt Coleman CN, Semin Radiat Oncol 1996;6, s. 246).

1930-talet till en kurativ behandlingsmetod, vars betydelse efter det bara har vuxit.

Efter Paris och Manchester har M.D. Anderson Hospital i Houston i Texas varit en central impulsgivare inom strålbehandlingen från 1960-talet fram till slutet av 1980-talet, tack vare Gilbert H. Fletcher. Fletcher undersökte förhållandet mellan dos och respons vid olika cancerformer samt analyserade systematiskt orsaken till att behandlingar misslyckades. Utgående från detta fänslipade han sin behandlingsteknik och förbättrade sina behandlingsresultat (16, 35). Fletchers läror spreds över hela världen (36).

Man kan se behandlingen av Hodgkins sjukdom som ett gott exempel på hur den kurativa strålbehandlingen har utvecklats. Denna obotliga sjukdom gick att bota genom målmedveten strålbehandling på 1960-talet, då Henry Kaplan vid Stanford universitet

utvecklade strålbehandlingen vid Hodgkins sjukdom så att den omfattade alla kända områden med lymfknotor (37). Med den framgångsrika behandlingen av Hodgkins sjukdom som exempel blev strålbehandling av många andra cancerformer effektivare; detta gäller bland annat seminom, men framför allt cancer hos barn.

Strålbehandlingens möjligheter som kurativ behandling förbättrades i avgörande grad av utvecklingen av megavoltapparater, framför allt lineära accelerators, på samma gång som den strålningsbiologiska forskningen gick framåt. Man kunde ta i bruk strålning som trängde på djupet, öka doserna och skydda friska vävnader. Den kurativa strålbehandlingens femårsresultat blev betydligt bättre (34, 38). Bland annat botas 90 procent av patienterna med tidig huvud- och halscancer samt 90 procent av dem med tidig Hodgkins

sjukdom, och av fallen av cancer i prostata och urinblåsa kan 75 procent botas.

Målriktad strålbehandling har vunnit terräng. Tredimensionell avbildning samt utvecklingen av datorer och dosplaneringsprogram har möjliggjort en konform, tredimensionellt planerad strålbehandling, alltså en målriktad strålbehandling. Man kan definiera målområdet exaktare, och med bättre dosfördelning minskar strålb belastningen på den omgivande friska vävnaden (34).

Strålbehandlingsläkarna har alltid haft ett helhetsansvar för sina cancerpatienter, de har haft egna vårdavdelningar och de har följt upp sina patienter. Sedan 1930-talet har strålbehandling varit en egen klinisk specialitet i Sverige och Storbritannien; i Finland har det varit det sedan mitten av 1960-talet när den gamla specialiteten röntgenundersökningar och -behandling avskaffades. Den tekniska utvecklingen och strålbehandlingsfysikens utveckling har gått hand i hand. Multiblads-kollimatorer och datorstyrda behandlingsapparater har möjliggjort 3D-dosplanering av behandlingen.

Strålbehandlingens utveckling i Finland

Röntgenbehandling bedrevs vid länssjukhusen från 1920-talet ända till 1960-talet. Finlands första strålbehandlingsklinik öppnades i Helsingfors 1936 under Sakari Mustakallio. Han lyckades få en fysikertjänst och en patologi tjänst till kliniken. Kliniken hade inga utbildade strålbehandlingsläkare, alla hade utbildning i röntgenundersökning och behandling. Mustakallio besökte Radiumhemmet i Stockholm samt några cancercentra i USA och tog lärorna med sig hem. Kliniken hade röntgenbehandlingsapparat samt en radiumkanon. På sin 85-årsdag år 1955 fick president Paasikivi en liten koboltkanon i födelsedagspresent av Nikita Chrusjtjov från Sovjetunionen. Kanonen som var 400 Ci placerades i en specialbyggd bunker på Strålbehandlingsklinikens gård och kallades "Nikita". År 1962 flyttade strålbehandlingskliniken från Unionsgatan till ett modernt 8-våningssjukhus i Mejlans (39). I utrustningen ingick 2 betatroner, senare ett flertal linjära accelerators. Kliniken hade sju vårdavdelningar. Konform dosplanering togs i bruk på 1990-talet, och Finland har i dag 11 strålbehandlingscentra med sammanlagt 30 accelerators.

Mustakallio var pionjär på konservativ behandling av bröstcancer (40). Sedan hans

dagar har bröstcancer varit ett centralt forskningsobjekt i Finland. Vid Helsingforskliniken har dessutom fraktionering, lungcancer, lymfom, cancer i huvud-halsregionen, sarkom, melanom m.fl. utgjort viktiga forskningsobjekt. Klinisk strålbiologi och speciellt fraktionering har varit ett varumärke för kliniken (23, 41, 42). Det bör även nämnas att Kotkofödde Carl von Essen som gjort karriär i USA har deltagit med uppmärksam forskning i diskussionen om tidsfaktorn (43).

Prof. Lars R. Holsti

HUCS, Kliniken för cancersjukdomar

PB 180

00029 HNS

Referenser

1. Holsti LR. Sata vuotta syövän sädehoitoa. *Finlands Läkartidn* 1997;52: 1137-43.
2. Krogus A. Om ett med Röntgenstrålar framgångsrikt behandlat fall af periostalt sarkom i skallen. *Finska Läkaresällsk Handl* 1903;45:65-77.
3. Regaud C, Coutard H, Hautant A. Contribution au traitement des cancers endolaryngés par les rayons -X. *X Internat Congr d'otol* 1922:19-22.
4. Coutard H. Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920-1926. *Am J Roentgenol* 1932;28:313-331.
5. Coutard H. Principles of x-ray therapy of malignant disease. *Lancet* 1934;July 7:1-8.
6. Paterson R. The radical x-ray treatment of the carcinomata. *Br J Radiol* 1936;9:671-679.
7. Paterson R. Studies in optimum dosage. The Mackenzie Davidson Memorial Lecture. *Br J Radiol* 1952;15:505-516.
8. Jansson G. Tidsfaktorns betydelse vid röntgenbehandling. *Finska Läkaresällsk Handl* 1942;85:731-734.
9. Strandqvist M. Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. *Acta Radiol* 1944;Suppl 55:1-300.
10. Eskelin K. Radiumterapi. *Finska Läkaresällsk Handl* 1913;56:321-327.
11. Boije OA. Erfarenheter af radiumbehandling vid lifmoderkräfta. *Finska Läkaresällsk Handl* 1916;58:1:485-506.
12. Holsti LR. Sädehoidon alkuajat Suomessa. *Finska Läkartidn* 2001;56:4096-99.
13. Wetterstrand GA. Om den postoperativa, s.k. profylaktiska röntgenbestålningen vid bröstkräfta. *Finska Läkaresällsk Handl* 1929;71:261-267.
14. Holsti LR, Taskinen PJ. Mergavoltterapi. *Duodecim* 1965;81:548-555.
15. Kaplan HS. Historic Milestones in Radiobiology and Radiation Therapy. *Semin Oncol* 1979;6:479-489.
16. Fletcher GH. Regaud Lecture Perspectives on the History of Radiotherapy. *Radiation Oncol* 1988;12:253-271.
17. Holsti LR. Radiobiologisia näkökohtia sädehoidossa. *Duodecim* 1960;76:657-670.
18. Holsti LR, Taskinen PJ. Modern radiobiological views in radiotherapy. *Ann Chir Gyn Fenn* 1966;55:307-312.
19. Thames Jr HD. Early fractionation methods and the origins of the NSD concept. *Acta Oncol* 1988;27:89-103.
20. Fowler JF. Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992;2:16-21.
21. Withers HR. Biological basis of radiation therapy for cancer. *Lancet* 1992;339:156-159.
22. Tubiana M. L.H.Gray medal lecture: Cell kinetics and radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1471-89.
23. Holsti LR. Clinical experience with split-course radiotherapy. A randomized trial. *Radiology* 1969;92:591-597.

-
24. Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131–146.
 25. Kajanti M, Holsti LR, Holsti P, Möykkynen K. Effect of split-course radiotherapy on survival and local control in advanced localized prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:211–216.
 26. Hall EJ. Molecular biology in radiation therapy: the potential impact of recombinant technology in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1019–28.
 27. Coleman CN. Clinical applications of molecular biology in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 1996;6:245–249.
 28. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:653–660.
 29. Tubiana M. The role of local treatment in the cure of cancer. *Eur J cancer* 1992;28A:2061–69.
 30. Holsti LR. Primaarikasvaimen hallinta – syövän hoidon avainongelma. *Duodecim* 2002;118:779–786.
 31. Peters LJ, Withers HR. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancer – the time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:831–836.
 32. Ang KK. Altered fractionation trials in head and neck cancer. *Semin*
 33. Horiot JC, Lefur RN, Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma. Final analysis of a randomised trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231–241.
 34. Joensuu H, Holsti LR, Suoranta H, Mänttinen M. Säteehoito. *Duodecim* 1996;112:1672–1722.
 35. Fletcher GH. The evolution of the basic concepts underlying the Practice of radiotherapy from 1949 to 1977. *Radiology* 1978;127:3–19.
 36. Holsti LR. Development of clinical radiotherapy since 1896. *Acta Oncol* 1995;34:995–1003.
 37. Kaplan HS. Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer* 1966;19:350–367.
 38. Tobias JS. Clinical practice of radiotherapy. *Lancet* 1992;339:159–163.
 39. Holsti LR. How radiation oncology emerged as a clinical discipline in Finland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:793–798.
 40. Mustakallio S. Conservative treatment of breast carcinoma – review of 25 year follow-up. *Clin Radiol* 1972;23:110–116.
 41. Holsti LR, Salmo M, Elkind MM. Unconventional fractionation in clinical radiotherapy. *Br J Cancer* 1978;37,Suppl III:307–310.
 42. Kajanti M, Blomqvist C, Lehtonen H, Kouri M, Wiklund T, Holsti LR. Biweekly dose escalation in curative accelerated hyperfractionation for advanced head and neck cancer: A feasibility Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:837–840.
 43. von Essen CF. Roentgen therapy of skin and lip carcinoma. Factors influencing success and failure. *Am J Roentgenol* 1960;83:556–570.