

Radiobiologie: de sleutel tot vooruitgang

M.W. Konijnenberg, PhD^{1,2}, J. Nonnekens, PhD^{1,3} en B. Cornelissen, PhD^{4,5}

¹Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam; ²Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, RadboudUMC, Nijmegen; ³Afdeling Moleculaire Genetica, Erasmus MC, Rotterdam; ⁴Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, UMCG, Groningen; ⁵Department Oncologie, University of Oxford, Oxford, VK

Introductie

Recente opiniestukken van onder andere de Europese Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (EANM) benadrukken het belang van het vergaren van meer kennis in de radiobiologie voor radionuclide diagnostiek en vooral therapeutische toepassingen. Er zijn echter nog veel open vragen over de radiobiologie van radionuclidentherapie. Om hierin meer inzicht te kunnen krijgen geven wij een overzicht van sommige van de onbeantwoorde vragen op dit gebied.

In een standpuntbepaling over het invoeren van het EC directief 2013/59/Euratom in de nationale wetgevingen pleit het EANM voor voorzichtig behoud van de huidige praktijk (1). Het standpunt nuanceert de noodzaak van een individueel behandelplan voor radionuclidentherapie: *“De ondernemer draagt ervoor zorg dat voor medische blootstellingen voor radiotherapeutische doeleinden de te bestralen doelvolumes individueel worden gepland en de toediening op passende wijze wordt gecontroleerd, ermee rekening houdend dat de doses voor niet-doelvolumes en -weefsels zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is, zonder aan het beoogde radiotherapeutische effect afbreuk te doen.”* (2). Om exact te weten wat de benodigde geabsorbeerde dosis voor een therapeutisch effect dan wel welke orgaandosis beneden de drempelwaarden voor toxiciteit blijft, is meer kennis nodig van de exacte dosis-effect relaties voor de radionuclidenblootstelling. Zolang die kennis er niet is kunnen we volstaan met de vaste doseringen op activiteit, hoewel dosimetrie bepalingen het

inzicht en de kennis van dosis-effect relaties kan vergroten: meten is weten. Zolang de metingen onzeker zijn, en het effect van de meting op therapie-planning onduidelijk is, is het voorzichtig om voorlopig de status quo te behouden.

Een tweede opinieartikel behandelde juist het gemis aan kennis van radiobiologie in radionuclide toepassingen en de verschillen met de dosis-effecten gevonden na ‘klassieke’ externe bundel radiotherapie (3). Dit artikel verscheen in antwoord op een pleidooi om een adviescommissie op te richten voor het bundelen van het onderzoek en klinische toepassing van radiobiologie (4). Het standpunt van de EANM is in dezen dat de kennis lacune op het gebied van radiobiologie inderdaad groot is en dat er vanuit alle disciplines binnen de nucleaire geneeskunde aan gewerkt dient te worden. Een werkgroep is binnen de EANM opgezet om de radiobiologie research agenda vast te stellen die in toekomstige subsidieronden door de EU aangekaart dient te worden. Beide opiniestukken zijn met een fysische blik op wat radiobiologie betekent geschreven met een nadruk op meetbare grootheden als geabsorbeerde dosis, dosistempo, lineair kwadratisch model, kinetiek van respons en herstel van DNA-schade.

Hoewel: de *fysische* kant van radiobiologie en de *biologische* kant kunnen niet los gezien worden van elkaar. Niet alleen kan er uit de fysische parameters meer informatie gehaald worden, de biologische effecten van radionuclidentherapie

werden historisch onderbelicht, en zijn slechts weinig onderzocht, tot nu. Dit in grote tegenstelling tot de vele onderzoeksprogramma's die de moleculaire biologie en cellulaire effecten van klassieke radiotherapie door bestraling met gamma of röntgen bestudeerden over de voorbije decennia. Daarom wordt voor veel zaken, zoals benodigde dosis en toxiciteit, biologische kennis van klassieke radiotherapie ‘geleend’ in de radionuclidentherapie. Het is echter twijfelachtig of dit in alle situaties correct is gezien het verschil in dosis tempo en tijdsperiode van de bestraling dat ervoor zorgt dat bij radionuclidentherapie inductie en herstel van de cellulaire schade (met name DNA-schade) tegelijkertijd plaatsvindt, terwijl bij klassieke radiotherapie schade wordt geïnduceerd en herstel daarna kan plaatsvinden. Dit zorgt waarschijnlijk voor een ander type cellulaire respons en dus stralings-respons van zowel de tumor als het gezonde weefsel.

Dosimetrie-gestuurde behandelplannen

Er zijn geen duidelijke standaarden voor dosimetrie-geleide behandelingen met radionuclidentherapieën. Radiofarmaceutische medicijnen volgen een vergelijkbaar registratieproces als andere systemische therapeutische medicijnen: op basis van fase 1 onderzoek wordt een maximaal tolereerbare dosis (MTD; activiteit) bepaald, waarna fase 2 onderzoek een therapeutisch effectieve dosis (weer activiteit) oplevert. Vaak is de MTD bepalend voor het recept met

de toe te dienen activiteit en vindt er hooguit een dosimetrie bepaling achteraf plaats om te verifiëren dat de toediening juist verlopen is. Een schatting van de geabsorbeerde dosis op basis van de gemiddelde kinetiek en de toegediende activiteit en eventueel gecorrigeerd voor de kwantitatieve opname in orgaan of tumor op één tijdstip is niet bepaald een individuele planning. Standaardisatie van de methoden om een patiënt-specifiek behandelplan op te stellen zijn in de radiotherapie in diverse ICRU-rapporten vastgelegd. Binnenkort verschijnt een ICRU-rapport waarin de standaarden voor treatment planning en rapportage daarvan voor radionuclide therapieën worden omschreven (5). In dit rapport worden aanbevelingen gemaakt hoe de dosimetrie te rapporteren in relatie tot de radiobiologische effecten waarmee rekening gehouden wordt. Overigens wordt er net als in het door de EANM voorgestelde standpunt (1) ook rekening mee gehouden dat de meeste therapieën op basis van activiteit worden toegediend.

Dosis-effect relaties

Het therapeutisch venster tussen een effectieve behandeling en één zonder toxiciteit wordt in de radionuclidetherapie bepaald door de toegediende dosis (de hoeveelheid activiteit van het radionuclide dat geïnjecteerd wordt), de fractie ervan dat in het weefsel terecht komt -hoe snel en hoe lang- en wat de microscopische verdeling van het radionuclide is in het weefsel. Deze hoeveelheden activiteit veroorzaken een geabsorbeerde stralingsdosis in het doel-volume (het kankerweefsel), en in gezonde (risico)weefsels en organen. De stralingsdosis geabsorbeerd door het gezonde weefsel moet beneden de drempelwaarde liggen voor stralingsschade voor de verschillende organen, terwijl de geabsorbeerde stralingsdosis voor het doel-volume

hoog genoeg moet zijn om te resulteren in vertraging van de tumorgroei dan wel reductie of het volledig verdwijnen van de tumor. Radiotherapie met externe bundels en brachytherapie zouden ondenkbaar zijn zonder een behandelplan op basis van deze principes. De effecten van de geabsorbeerde dosis op de biologische processen in tumor en normaal weefsel bepalen de mogelijkheid tot voorspellen en voorschrijven van de juist toegediende dosis.

Nu, het bepalen van de 'juiste' geabsorbeerde dosis voor tumoren en normaal weefsel is meestal gebaseerd op stralingsschademodellen gebruikt voor klassieke radiotherapie (6). Deze zijn niet noodzakelijk meteen vertaalbaar naar radionuclidetherapie. De onzekerheid in de dosimetrie voor radiotherapie (in de orde van 1-3%) is vele malen kleiner dan in de radionuclide therapie dosimetrie (20-40%). Aanbevelingen voor het verbeteren van de nauwkeurigheid in de keten van metingen van de geabsorbeerde dosis zijn door het EANM dosimetrie comité opgesteld (7). Ondanks de mindere nauwkeurigheid zijn er in de literatuur voldoende bewijzen te vinden voor dosis-effect relaties in radionuclide therapieën, al is het in de meeste gevallen op basis van retrospectief onderzoek (8). Een aanvullende onzekerheid komt door geen rekening te houden met de complexiteit van de molecuair-biologische effecten, en de interindividuele verschillen tussen patiënten, en tussen tumoren in dezelfde patiënt.

Dosis-tempo

In tegenstelling tot klassieke radiotherapie wordt bij radionuclidetherapie een zeer lage stralingsdosis per tijdseenheid toegediend: dezelfde stralingsdosis die bij radiotherapie in minuten wordt

door therapeutische radionucliden over meerdere uren vrijgegeven, en één intraveneuze injectie van een therapeutisch radiofarmacon geeft stralingsschade tot dagen erna. Daarnaast is er onzekerheid over de deugd of ondeugd van dosisfractionatie. Externe radiotherapie wordt over vele dagen verspreid, met de klassieke dosis van enkele Gray (Gy) per dag, vijf dagen per week, met een pauze in het weekend om het gezonde weefsels te laten bekomen van de geabsorbeerde dosis. Op dezelfde manier wordt de geabsorbeerde dosis door therapeutische radionucliden gespreid over een langere tijd, maar daar waar klassieke radiotherapie in grote mokerslagen van een paar minuten therapie per dag wordt toegediend, wordt de straling van radionucliden continue, met kleine tikjes toegebracht. Of het nuttig zou zijn om de dosis voor radionuclidetherapie op andere manieren op te delen is nog niet uitgebreid onderzocht: Eén klap of gefractioneerde dosis? En wat zijn de bijbehorende cellulaire effecten?

Betere modellen voor dosimetrie

Het bepalen van de geabsorbeerde stralingsdosis is traditioneel gebaseerd op rekenmodellen waarin het stralingstransport wordt bepaald van bron- naar doelorgaan in een gestileerde benadering van bestraling, voor radionuclidenblootstelling zijn jarenlang de MIRD-fantomen hiervoor toegepast (9). Recentere fantomen zoals bijvoorbeeld opgesteld door de ICRP (10,11) zijn beduidend realistischer van geometrie met als gevolg een verbetering van de nauwkeurigheid. Biomarkers van cellulaire stralingseffecten vormen momenteel nog geen geschikt alternatief voor het uitvoeren van complexe dosimetrie berekeningen: zowel beeldvorming van moleculaire processen, als en bloedonderzoek

kunnen de modellen van dosis-effect versterken.

Kleinere schaal

De fysische dosis-effect modellen hebben ook moeite met effecten op cellulaire en microscopische schaal: experimenten toonden aan dat, zelfs voor een mid-range bèta-emitter zoals ^{177}Lu , er in de cellen waar het radionuclide wordt opgenomen méér DNA schade veroorzaakt wordt dan in de cellen er vlak naast zonder ^{177}Lu opname (12,13). Met hun veel kortere dracht is dit effect bij Auger-elektronen- en alfa-emitters mogelijk nog meer uitgesproken. Deze microheterogeniteit tussen aan elkaar grenzende cellen, waarbij één cel gedood wordt, en de andere niet, dient ook in aanmerking genomen te worden bij het berekenen van de dosis-effect relatie.

Het ene radionuclide is het andere niet

Het effect van heterogeniteit van de dosisverdeling is ook een belangrijke factor om mee te nemen bij berekening van normale-weefsel schade. Zo is de dosis-verdeling in de nieren niet homogeen en afhankelijk van het type radionuclide kan dit een vertekend beeld geven bij toxiciteit- en tolerantie berekeningen. Permanente nierschade na therapie met ^{90}Y -DOTA-octreotide voor de behandeling van neuro-endocriene tumoren blijkt op te treden boven een drempelwaarde in biologisch effectieve dosis (BED) van 40 Gy (9). In deze BED wordt de invloed door het dosis tempo en de fractionering van de therapie berekend en 40 Gy komt ongeveer overeen met 20-23 Gy externe bundel bestraling in fracties van 2 Gy. Bij gebruik van ^{177}Lu -DOTA-octreotaat wordt geen straling gerelateerde niertoxiciteit gevonden, noch bij de reguliere behandeling met $4 \times 7,4 \text{ GBq}$ noch bij herbehandeling waarbij de cumulatieve BED van 40 Gy kan worden overschreden (14,15). Het

verschil in toxiciteit tussen yttrium-90 en lutetium-177 wordt waarschijnlijk verklaard door het verschil in de bèta-energie van beiden, de hoge energie (gemiddeld 934 keV) van de yttrium-90 bèta-deeltjes zorgt voor een meer homogene dosisverdeling in de nier dan de ^{177}Lu bètadeeltjes met lage energie (133 keV) (16). Opname van radioactief peptide vindt voornamelijk plaats in de proximale tubuli en de dracht van de ^{177}Lu bètadeeltjes is te kort om het stralingsgevoelige element van de nefron te bereiken: de glomerulus. De verwachting is dat bij alfa-stralers een vergelijkbaar sparend effect kan optreden.

Inherente verschillen in radiosensitiviteit

Net zoals er grote verschillen bestaan in de gevoeligheid van verschillende weefsels voor ioniserende straling, bestaan er ook grote verschillen tussen verschillende tumoren, en daarom de hoeveelheid geabsorbeerde stralingsdosis die nodig is om de tumor te elimineren. Deze verschillen ontstaan onder andere door verschillen in cel-intrinsieke stralingsgevoeligheid van de verschillende kankercellen, maar kan ook veroorzaakt worden door de samenstelling van de tumor zoals het zuurstofniveau (hypoxische tumoren zijn minder stralings-gevoelig voor externe straling en bèta-deeltjes) en de samenstelling van het micromilieu. Wat de juiste dosis is voor iedere tumor is momenteel mede hierdoor niet volledig duidelijk.

Combinaties

Radionucliden induceren DNA-schade. Cellen bezitten een hele serie aan mechanismes om deze schade te herstellen, en zo hun DNA te beschermen. Het volgt dan dat DNA-schade herstel remmers, zoals bij voorbeeld PARP-remmers, meer tumorcellen later sterven wanneer ze gecombineerd worden met

radionuclidentherapie (17). Andere veelgebruikte of experimentele kankermedicijnen kunnen ook een groot effect hebben op therapie uitkomst. Deze combinaties zullen de bepaling van dosis-effect relaties ook sterk beïnvloeden. Daarenboven zijn sommige combinaties veel meer effectief in tumoren met een specifieke mutatie-achtergrond. Verder kunnen er grote verschillen bestaan tussen combinatie van medicijnen met radionuclidentherapie en klassieke radiotherapie. Wederom bepalen zowel de moleculair-biologische context én de fysische dosis de uitkomst van de (combinatie) therapie.

Biomarkers als dosisindicatoren?

Aangezien de cellulaire biologie de therapeutische respons mee bepaalt, zou gebruik van een (nog te identificeren) biomarker de uitkomst kunnen voorspellen, bijvoorbeeld door fingerprinting met een bloedtest. Zo toonden onderzoekers uit New York aan dat een combinatie van bloedfactoren de uitkomst van ^{177}Lu -DOTA-octreotaat kan voorspellen (18). Moleculaire beeldvorming van de juiste biologische markers kan mogelijk ook therapie-effecten meten en uitkomsten voorspellen, zoals bijvoorbeeld beeldvorming van metabole processen, signaaltransductie, of DNA-schade en herstel (19). In eerste instantie is het essentieel om meer biomarkers te identificeren en/of testen te ontwikkelen en vervolgens te onderzoeken of dit soort testen geschikt is voor elk type radionuclidentherapie en tumorsoort, en hoe makkelijk deze testen te implementeren zijn in de praktijk.

Systemische effecten

Nog gecompliceerder wordt het als niet alleen de tumor op zich wordt beschouwd, maar de tumor als onderdeel van het weefsel en

de volledige patiënt: tumorcellen beïnvloeden het immuunsysteem, en vice versa. Er is duidelijk aangetoond dat tumor immuun-infiltraten de uitkomst van radiotherapie beïnvloeden, en dat andersom ook radiotherapie het immuunsysteem beïnvloedt via inductie van DNA-schade. Dit beschadigde DNA veroorzaakt vervolgens een immuunrespons die mogelijk de werking van radiotherapie weer versterkt (20). De immuun cellen kunnen nog extra potent gemaakt worden met checkpoint remmers zoals anti-PD1 of anti-PDL1 antilichamen. Aangezien verschillende typen radionuclidetherapie DNA-schade induceren, versterken deze therapieën naar verwachting op dezelfde manier het immuunsysteem (21,22). Op deze basis zijn er verscheidene klinische trials gestart die radionuclidetherapie combineren met immuun-checkpoint remmers. Of hier dosis-effect relaties een rol kunnen spelen is nog niet duidelijk.

Conclusie

Radiobiologie, als fysisch fenomeen en als moleculair-biologisch fenomeen, kan verregaande gevolgen hebben voor de uitkomst van radionuclidetherapie voor tumorcontrole en toxiciteit. Verdere studie van deze fenomenen zal ons niet alleen een beter inzicht geven in de exacte dosis-effect relaties voor de radionucliden blootstelling, de mechanismen waarop deze potente therapieën werken, maar ook de weg vrijmaken voor ontwikkeling van betere behandelstrategieën.

m.konijnenberg@erasmusmc.nl ♦

Referenties

- Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C et al. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48;67-72
- (2017) Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming
- Aerts A, Eberlein U, Holm S et al. EANM position paper on the role of radiobiology in nuclear medicine, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48;3365-77
- Terry SYA, Nonnekens J, Aerts A et al. Call to arms: need for radiobiology in molecular radionuclide therapy, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46;1588-90
- Sgouros GBWE, Chiti A, Dewaraja YK et al. Dosimetry-guided radiopharmaceutical therapy, In ICRU report No.96, 2021, in press
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76;S10-19
- Gear JI, Cox MG, Gustafsson J et al. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45;2456-74
- Strigari L, Konijnenberg M, Chiesa C et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41;1976-88
- Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG et al. MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy, *J Nucl Med* 2008;49;1884-99
- Bolch WE, Eckerman K, Endo A et al. ICRP Publication 143: Paediatric Reference Computational Phantoms, *Ann ICRP* 2020;49;5-297
- Kim CH, Yeom YS, Petoussi-Hens N et al. ICRP Publication 145: Adult Mesh-Type Reference Computational Phantoms, *Ann ICRP* 2020;49;13-201
- Feijtel D, Doeswijk GN, Verkaik NS et al. Inter and intra-tumor somatostatin receptor 2 heterogeneity influences peptide receptor radionuclide therapy response, *Theranostics* 2021;11;491-505
- Tamborino G, Nonnekens J, De Saint-Hubert M et al. Dosimetric evaluation of receptor-heterogeneity on the therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy: correlation with DNA damage induction and in vivo survival, *J Nucl Med* 2021; online ahead of print
- Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA et al. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43;1802-11
- van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA,Tyr(3)]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46;704-17
- Konijnenberg M, Melis M, Valkema R et al. Radiation dose distribution in human kidneys by octreotides in peptide receptor radionuclide therapy, *J Nucl Med* 2007;48;134-42
- Nonnekens J, van Kranenburg M, Beerens CEMT et al. Potentiation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy by the PARP Inhibitor Olaparib *Theranostics* 2016;6;1821-32
- Bodei L, Kidd MS, Singh A et al. PRRT neuroendocrine tumor response monitored using circulating transcript analysis: the NETest, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47;895-906
- O'Neill E, Kersemans V, Allen PD et al. Imaging DNA Damage Repair In Vivo After (177)Lu-DOTATATE Therapy, *J Nucl Med* 2020;61;743-50

- | | | |
|--|---|---|
| <p>20. Hopfner KP and Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling, <i>Nat Rev Mol Cell Biol</i> 2020;21:501-21</p> <p>21. Hernandez R, Walker KL, Grudzinski JJ et al. (90)Y-NM600</p> | <p>targeted radionuclide therapy induces immunologic memory in syngeneic models of T-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, <i>Commun Biol</i> 2019;2:79</p> <p>22. Dabagian H, Taghvaei T, Martorano P et al. PARP</p> | <p>Targeted Alpha-Particle Therapy Enhances Response to PD-1 Immune-Checkpoint Blockade in a Syngeneic Mouse Model of Glioblastoma, <i>ACS Pharmacol Transl Sci</i> 2021;4:344-51</p> |
|--|---|---|

**Vanaf 1 januari 2022
vrije toegang
tot alle uitgaven!**

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl