



Alfaradionuclidetherapie: actuele ontwikkelingen en stralingsbeschermingsaspecten voor werknemers

DR. IR. ROBIN DE KRUIJFF

Onderzoeker bij Applied Radiation and Isotopes - Reactor Instituut Delft - Technische Universiteit Delft
E-mail: r.m.dekruiff@tudelft.nl

Samenvatting

Wereldwijd groeit de interesse in het gebruik van radionucliden die alfadeeltjes uitzenden tijdens hun verval gestaag. Waar momenteel in de meeste gerichte interne therapieën bètastralers worden toegepast, wordt er in het onderzoek steeds vaker naar het gebruik van alfa's gekeken. Alfadeeltjes hebben een aantal grote voordelen ten opzichte van bèta's, waaronder een veel kortere dracht en hogere lineaire energieoverdracht. Hierdoor kunnen ze apoptose in cellen induceren zonder schade aan het omliggende gezonde weefsel toe te brengen. Slechts een paar alfadeeltjes door een celkern zorgen al voor voldoende dubbelstrengsbreuken om de cel te doden. Ook in Nederland groeit het onderzoek naar het gebruik van alfastralers gestaag. ^{223}Ra wordt al gebruikt in de kliniek, en ook preklinische studies met ^{225}Ac en ^{213}Bi worden in een aantal instituten verricht. Hierbij richten stralingsbeschermende maatregelen zich vooral op het voorkomen van interne besmettingen, aangezien alfastralers door hun korte dracht relatief ongevaarlijk zijn tot ze worden ingenomen of geïnhaled. Daar de meeste alfastralers ook bètadeeltjes en gammastraling uitzenden, zijn ze over het algemeen goed te meten met besmettingsmonitoren. De verwachting is, gezien hun veelbelovende klinische toepassingen, dat het onderzoek naar alfastralers in de toekomst alleen nog maar toe zal nemen.

Summary

There is growing interest in the use of alpha emitting radionuclides in internal radiotherapy worldwide. Whereas most targeted therapies are currently using beta emitters, research is shifting in the direction of alpha emitters. Alpha particles have a number of advantages as compared to betas, including a much shorter range and higher linear energy transfer, which allows them to cause cell apoptosis without damaging surrounding healthy tissue. In fact, only a few alpha tracks through a cell causes enough double strand breaks to kill the cell. Also in the Netherlands, research into the use of alpha emitters is steadily increasing. ^{223}Ra is already used in the clinic, and preclinical studies with ^{225}Ac and ^{213}Bi are underway in a number of institutes. Radiation protective measures should be focussed around the prevention of internal contamination, as alpha emitters are relatively harmless until they are ingested or inhaled due to their short range. However, because most of the alpha emitters also emit beta particles and gamma photons in their decay chain, they are generally easy to measure with contamination monitors. Given their promise in clinical applications, research into the use of alpha emitters is definitely expected to increase in the near future.

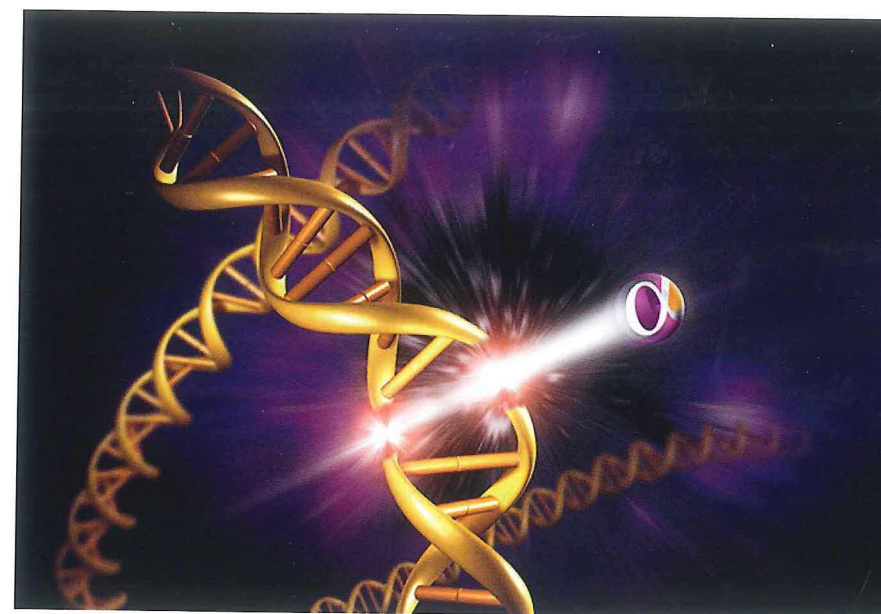
Inleiding

Wereldwijd is men nog altijd naarstig op zoek naar een behandeling die ons in staat stelt kanker te genezen. Hoewel we steeds beter in staat zijn om primaire tumoren te behandelen, worden zo'n 90% van alle kanker-gerelateerde sterfgevallen veroorzaakt door moeilijk te genezen uitzaaiingen. Interne radionuclide-therapie is hierbij een veelbelovende behandelmethode, welke erop berust dat een radionuclide – vaak gekoppeld aan een tumor-specifiek antilichaam of peptide – gebruikt wordt om tumoren te bestrijden van binnenuit het lichaam. Meestal gebeurt dit door een bètastraler te koppelen aan een molecuul dat zich gericht hecht aan de receptoren van een tumorcel om deze van dichtbij te bestralen. Binnen de onderzoeksweld be-

staat een gestaag groeiende interesse in het gebruik van alfa-stralers binnen de radionuclidetherapie. Alfadeeltjes, welke bestaan uit 2 protonen en 2 neutronen (een helium kern), hebben een kleinere dracht (ze komen zo ongeveer 6 cel diameters ver) maar een veel hogere lineaire energieoverdracht (LET) dan bètadeeltjes, waardoor ze veel effectiever zijn in het vernietigen van tumorcellen. Daarnaast is de schade als gevolg van alfastraling in een cel niet afhankelijk van de zuurstofvoorziening of cel proliferatie, en veroorzaken ze voornamelijk dubbelstrengsbreuken (Figuur 1). Deze zijn heel moeilijk te repareren voor een cel en leiden vaak tot apoptose. Slechts een paar alfadeeltjes door een celkern zijn zodoende al genoeg om een tumorcel te vernietigen. Dit maakt ze uitermate geschikt voor het behandelen van kleine

uitzaaiingen, waarbij er weinig tot geen schade aan omliggend gezond weefsel wordt toegebracht.

Ook in Nederland is er een toenemende interesse in het gebruik van alfastralende radionucliden. Er is zelfs al een behandeling met een alfastraler, radium-223-dichloride (Xofigo), die in de kliniek wordt toegepast [Dia18, Pwn18]. $^{223}\text{RaCl}_2$ wordt opgenomen in groeiend botweefsel, en is dus uitermate geschikt voor de behandeling van castratieresistente prostaatkanker patiënten met symptomatische botmetastasen. De tumorgroei bij prostaatkankerpatiënten kan normaal gesproken flink vertraagd worden door het testosteronniveau in hun lichaam te verlagen. Dit is chirurgisch mogelijk door het verwijderen van de testikels, dan wel medisch door met medicijnen de testos-



Figuur 1: Schematische weergave van een alfadeeltje door DNA welke een dubbelstrengsbreuk veroorzaakt [Xof18].

teronproductie uit te schakelen. Bij patiënten die voor $^{223}\text{RaCl}_2$ therapie in aanmerking komen, zijn de tumoren castratieresistent en tevens uitgezaaid in de botten, wat ze erg moeilijk te behandelen maakt. De Xofigo therapie maakt gebruik van de natuurlijke opname van de alfastraler ^{223}Ra in de relatief snel groeiende botmetastasen, waar het ^{223}Ra vervalt onder uitzending van een aantal alfadeeltjes en zo de tumorcellen vernietigt. In Nederland wordt deze therapie al zo'n 500 keer per jaar toegepast [NN18]. Naast ^{223}Ra zijn er nog een aantal andere alfastralers die klinisch gezien interessant zijn, en waar in toenemende mate onderzoek naar wordt gedaan. In dit artikel zullen een aantal veel voorkomende alfastralers de revue passeren, en zal verder worden ingegaan op de stralingsbeschermingsaspecten die erbij komen kijken.

Veel gebruikte alfastralers

In het onderzoek naar alfastralers kan onderscheid worden gemaakt tussen de kortlevende en langlevende alfastralers die relevant zijn voor medische toepassingen (Tabel 1). De korter levende alfastralers hebben vaak een halfwaardetijd van maximaal een paar uur. Deze alfastralers worden vaak ingezet bij snel te bereiken tumoren en tumor metastasen. Zo wordt bijvoorbeeld ^{213}Bi -DOTA-substance P toegepast in klinische studies om hersentumoren te bestrijden, waarbij ongeveer 7 GBq ^{213}Bi direct in de tumor geïnjecteerd wordt [Cor10]. Ook wordt ^{211}At gekoppeld aan een antilichaamfragment (MX35 F(ab')₂) bij vrouwen met terugkerend ovariumcarcinoom getest. De alfastralers met langere halfwaardetijd, zoals bijvoorbeeld ^{223}Ra , ^{224}Ra en ^{225}Ac , zijn erg interessant voor toepassingen in uitzaaiingen die minder snel bereikbaar zijn, of voor solide tumoren waarbij het

Nuclide	Halfwaardetijd	Uitgezonden alfadeeltjes
^{211}At	7,21 uur	1
^{212}Bi	60 min	1
^{213}Bi	45,6 min	1
^{223}Ra	11,4 d	4
^{224}Ra	3,66 d	4
^{225}Ac	10 d	4
^{227}Th	18,7 d	5

Tabel 1. Veel voorkomende alfastralers in de alfaradionuclidetherapie met bijbehorende halfwaardetijd en het aantal uitgezonden alfa's tot het vervallen is tot een stabiel isotoop.

langer duurt voor ze er volledig in kunnen doordringen. Vanwege de veel langere halfwaardetijd en meerdere alfa's die worden uitgezonden, zijn er van deze radionucliden vaak minder hoge activiteiten nodig om eenzelfde dosis aan de tumor af te geven. Een aantal patiënten met castratie-resistente prostaatkanker die baat kunnen hebben bij alfatherapie worden vanuit het Radboud UMC in Nijmegen momenteel doorverwezen naar de kliniek in Heidelberg, waar al veelbelovende eerste resultaten zijn geboekt. De patiënten die meedoen aan deze eerste klinische testen met ^{225}Ac -PSMA doen krijgen ongeveer 8 MBq ^{225}Ac toegediend, waarna het PSMA koppelt aan de celwand van de tumor en het ^{225}Ac vervolgens de tumor bestraald [Doe18].

Ook in Nederland wordt er steeds meer onderzoek gedaan naar het gebruik van alfastralers voor medische doeleinden. Bij de TU Delft zijn nanodragers ontwikkeld waar ^{225}Ac in geladen kan worden, die vervolgens naar de tumor wordt getransporteerd [Kru17]. In een samenwerkingsverband ontwikkelen Erasmus MC en Radboudumc samen ^{213}Bi -PSMA voor prostaatkanker, en bij het Radboudumc wordt er ook onderzoek gedaan naar het gebruik van ^{213}Bi in radioimmunotherapie [Non17]. Veelbelovende nieuwe onderzoeksrichtingen dus, hoewel zorgen over het veilige gebruik en toedienen van alfastralers hun implementatie in de kliniek kan vermoedelijk [Lav18]. Zo ligt de toegestane oppervlaktebesmetting van alfastralers een factor 10 lager dan die van bètastralers (een afwrijfbare activiteit van 0,4 Bq/cm² vs. 4 Bq/cm²) [ANV18]. Dit hangt samen met de hoge relatieve biologische effectiviteit (RBE) van alfastralers, waardoor in dosisberekeningen met alfa's een stralingsweefactor (wR) van 20 wordt gebruikt. De vraag naar alfastralers ligt momenteel een stuk hoger dan het aanbod. Zo zijn er bijvoorbeeld voor het radionuclide ^{225}Ac momenteel maar 3 labs wereldwijd die het met enige regelmaat produceren, wat bij lange na niet genoeg is voor klinische studies. Gelukkig zijn er steeds meer bedrijven en onderzoeksinstituten die onderzoek doen naar de alternatieve productiewijzen van ^{225}Ac om aan de



groeïende vraag te kunnen voldoen. Ook in Nederland wordt hieraan gewerkt, waar het bedrijf AlfaRim door middel van de protonenbestraling van een ^{226}Ra bron ^{225}Ac gaat produceren voor klinische toepassingen.

Eigenschappen van alfastralers

Een alfadeeltje dat wordt uitgezonden bij verval van een alfastraler heeft meestal een energie van zo'n 5 – 8 MeV, waardoor de dracht in water ongeveer 40 – 80 μm bedraagt [Lavi18]. Door deze korte dracht zijn ze niet in staat om door de normaal aanwezige laag dode huidcellen te dringen, en richten ze buiten het lichaam dus eigenlijk geen schade aan. Radionucliden die vervallen onder het uitzenden van een alfadeeltje worden dus pas gevaarlijk als ze ingenomen of geïnhaliseerd worden, of via een wond in het bloed terecht komen, en er dus gesproken kan worden van een inwendige besmetting. Op dat moment is het afscherpende effect van de dode huidcellen niet meer aanwezig, en wordt de energie van het vrijgekomen alfadeeltje gedeponeerd in gezonde cellen. Bij de klinische toepassing van alfastralers, zoals bijvoorbeeld ^{223}Ra voor de behandeling van botmetastasen bij prostaatkankerpatiënten, ligt de totaal toegediende activiteit een stuk lager dan bij standaard diagnostische studies met gammastralers. Zodoende is er vrijwel geen stralingsgevaar voor familie en naasten van de persoon die de therapie is ondergaan, waardoor de betreffende patiënten na de behandeling naar huis kunnen [Dau14]. Hierbij krijgen ze wel leefregels toegeschreven om gedurende de eerste week na de behandeling het toilet goed door te spoelen en schoon te maken na gebruik, om eventu-

ele radiumbesmetting van huisgenoten te voorkomen [Chr15].

Bij het werken met alfastralers moet men rekening houden met het terugslag-effect, welke optreedt als een nuclide vervalt onder uitzending van een alfadeeltje (Figuur 2). Het dochternuclide ontvangt dan een terugslagenergie in de orde van ongeveer 100 keV, waardoor het altijd loskoppelt [Kru15]. Dit kan zorgen voor besmettingen rondom de plek waar het vervallen is. Van langer levende isotopen van radon, die een gas vormen, zoals ^{222}Rn ($t^{1/2} = 3,82$ dagen) en ^{220}Rn ($t^{1/2} = 55,6$ sec) die veel voorkomen in het milieu is aangetoond dat ze in staat zijn te ontsnappen uit mineralen, rots en aarde [Sak17]. Voor het dochternuclide ^{219}Rn ($t^{1/2} = 3,96$ sec) in de vervalketen van ^{223}Ra heeft men aangetoond dat de halfwaardetijd van ^{219}Rn te kort is om een groot gevaar te vormen. De kans dat het ^{219}Rn gas uit de te injecteren vloeistof komt is verwaarloosbaar klein, en ook binnen het lichaam van de patiënt is kan het vrijwel niet ontsnappen uit de te behandelen botmetastase [Jal12, Hen03].

Stralingsbeschermende maatregelen

Vanwege het risico op inhalatie en innam van alfastralers zijn de gehandhaafde limieten strenger dan voor bijvoorbeeld radionucliden die bèta of gamma deeltjes uitzenden als ze vervallen. Mocht er tijdens het werken met een alfastraler toch een inwendige besmetting optreden, dan blijft de radioactieve stof in het lichaam stralen zolang het nog niet vervallen is of door het afweersysteem van het lichaam afgevoerd is. Daarom moet voor dosisberekeningen bij dergelijke in-

wendige besmettingen de equivalente volgdosis bepaald worden, waar bij volwassenen de dosisberekening tot 50 jaar gedaan wordt bij nucliden met lange halfwaardetijd die niet geklaard worden door het lichaam [Bos07]. Stralingsbeschermende maatregelen voor het gebruik van alfastralers zijn dan ook voornamelijk gericht op het voorkomen van inwendige besmettingen. Bij het Reactor Instituut Delft, waar met ^{213}Bi en ^{225}Ac gewerkt wordt, is er bijvoorbeeld een speciaal lab ingericht voor de alfa experimenten. Bij het verlenen van de interne toestemming wordt bekeken of voor de werkzaamheden het werken in een zuurkast toereikend is of dat de aanwezige glove box ingezet moet worden. Het afval van de alfastralers wordt bewaard tot het vervallen is en vervolgens afgevoerd als normaal chemisch afval. De low background counters waarop de veegproefjes gemeten worden zijn ook in staat alfa's te meten, waarbij de limiet van 0,1 Bq per veegproef wordt aangehouden, die nog ruim onder de wettelijke norm ligt.

Vrijwel alle alfastralers die worden onderzocht voor toepassingen in de alfaradionuclidentherapie zijn goed te meten, aangezien deze (of hun radioactieve dochters) eigenlijk altijd ook gamma's uitzenden tijdens hun verval. Een uitzondering hierop is ^{210}Po , waarvoor speciale meetapparatuur zoals een alfa spectrometer nodig is. Stoffen die van nature radioactief zijn bevatten veelal ook alfastralers, onder meer ^{226}Ra , ^{232}Th , ^{228}Th en hun dochternucliden. Aangezien deze radionucliden allen ook bètadeeltjes uitzenden in hun vervalketen (met als uitzondering ^{210}Po), kan men als maat voor de aanwezigheid van alfastralers uitgaan van een activiteit die maximaal even hoog is als de activiteit van de bètastralers. Hoewel alfastralers ook vrijwel altijd fotonen uitzenden, kunnen deze vanwege hun grote dracht niet gebruikt worden als maat voor de aanwezigheid van alfa's [ANV18].

Conclusie

Er is momenteel wereldwijd een groeiende belangstelling voor het gebruik van alfastralers in de interne radiotherapie,



gezien hun enorme potentieel in het snel en effectief bestrijden van tumoren. Een aantal isotopen worden al toegepast in klinische studies, en Xofigo wordt zelfs al routinematig gebruikt in ziekenhuizen. In Nederland zijn er ook een aantal onderzoeksgroepen die onderzoek verrichten naar het zo effectief inzetten van alfastralers. Gezien het enorme potentieel van deze groep radionucliden in de kankertherapie, zullen er ongetwijfeld nog meer volgen. Hierbij ligt er zeker ook een belangrijke rol weggelegd aan de stralingsbeschermingskant van de radionucliden, aangezien de gevaren hier in een andere hoek schuilen dan die van de meer voorkomende bèta- en gammastralers. De vooruitzichten van alfatherapie zijn in ieder geval veelbelovend, waarbij we er mijns inziens trots op mogen zijn dat Nederland hier een rol in speelt, zowel in de ontwikkeling van nieuwe radiotherapeutische stoffen alsmede de productie van de alfastralers zelf.

Dankwoord

Ik wil graag Koos van Kammen bedanken voor zijn waardevolle bijdrage.

Nederlands tijdschrift voor Stralingsbescherming 9(2):34-37;2018

Trefwoorden: Alfaradionuclide-therapie, alfadeeltjes, $^{223}\text{RaCl}_2$, terugslag-effect

Referenties

[ANV18] ANVS STAATSCOURANT. 2018, 1–125

[Bos07] Bos, A. A. J.; Draaisma, F. S.; Olkx, W. J. C. *Inleiding tot de stralingshygiene*; Sdu Uitgevers, 2007

[Cor10] Cordier, D.; Forrer, F.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A.; Apostolidis, C.; Good, S.; Müller-Brand, J.; Mäcke, H.; Reubi, J. C.; Merlo, A. Targeted alpha-radionuclide therapy of functionally critically located gliomas with ^{213}Bi -DOTA-[Thi8, Met(O2)11]-substance P: a pilot trial. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 37, 1335–44; 2010

[Chr15] Nuclear medicine department Information about your Radium-223 (Xofigo) therapy. *Christie Patient Inf. Serv.* 1–4; 2015

[Dau14] Dauer, L. T.; Williamson, M. J.; Humm, J.; O'Donoghue, J.; Ghani, R.; Awadallah, R.; Carrasquillo, J.; Pandit-Taskar, N.; Aksnes, A.-K.; Biggin, C.; Reinton, V.; Morris, M.; St Germain, J. Radiation safety considerations for the use of $^{223}\text{RaCl}_2$ DE in men with castration-resistant prostate cancer. *Health Phys.* 106, 494–504; 2014

[Dia18] Diakonessenhuis Behandeling met radium-223 (Xofigo) - Diakonessenhuis [https://www.diakonessenhuis.nl/Pub/home/onderzoeken-en-behandelingen-Diakonessenhuis/onderzoeken-en-behandelingen-Diakonessenhuis-Behandeling-met-radium-223-\(Xofigo\).html](https://www.diakonessenhuis.nl/Pub/home/onderzoeken-en-behandelingen-Diakonessenhuis/onderzoeken-en-behandelingen-Diakonessenhuis-Behandeling-met-radium-223-(Xofigo).html) (accessed Jun 3, 2018)

[Doe18] Van der Doelen, M. J.; Mehra, N.; Smits, M.; van Oort, I. M.; Janssen, M. J. R.; Haberkorn, U.; Kratochwil, C.; Gerritsen, W. Clinical experience with PSMA-Actinium-225 (Ac-225) radioligand therapy (RLT) in end-stage metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients. *J. Clin. Oncol.* 36, 344–344; 2018

[Hen03] Henriksen, G.; Fisher, D. R.; Roeske, J. C.; Bruland, Ø. S.; Larsen, R. H. Targeting of Osseous Sites with Alpha-Emitting ^{223}Ra : Comparison with the Beta-Emitter ^{89}Sr in Mice. *J. Nucl. Med.* 44, 252–260; 2003

[Jal12] Jalota, D. Radium-223 Dichloride: Bayer Responses to NRC Questions. *Bayer Healthc.* 1–20; 2012

[Kru15] De Kruijff, R. M.; Wolterbeek, H. T.; Denkova, A. G. A Critical Review of Alpha Radionuclide Therapy - How to Deal with Recoiling Daughters? *Pharmaceuticals*, 8, 321–336; 2015

[Kru17] Kruijff, R. M. de; Drost, K.; Thijssen, L.; Morgenstern, A.; Bruchertseifer, F.; Lathouwers, D.; Wolterbeek, H. T.; Denkova, A. G. Improved ^{225}Ac Daughter Retention in InPO_4 Con-

taining Polymersomes. *Appl. Radiat. Isot.* 128, 183–189; 2017

[Lavi18] Laven, D. L.; George Hinkle, F. H.; Hladik III, W. B.; Ph, R. Correspondence Continuing Education Courses for Nuclear Pharmacists and Nuclear Medicine Professionals Use of Alpha-and Beta-Emitting Radionuclides for the Treatment of Cancer

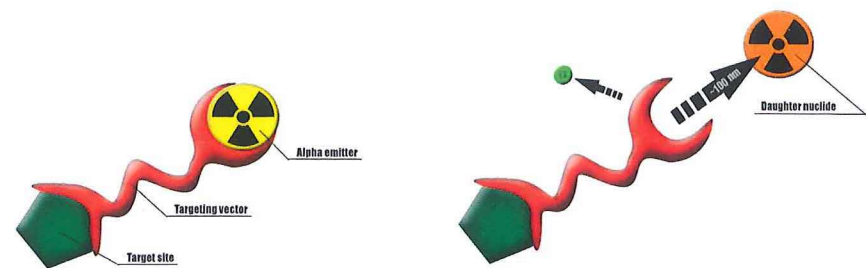
[NN18] Nucleair Nederland Medische isotopen - Belang voor de wereld en kansen voor Nederland; 2018

[Non17] Nonnekens, J.; Chatalic, K. L. S.; Molkenboer-Kuening, J. D. M.; Beerens, C. E. M. T.; Bruchertseifer, F.; Morgenstern, A.; Veldhoven-Zweistra, J.; Schottelius, M.; Wester, H.-J.; van Gent, D. C.; van Weerden, W. M.; Boerman, O. C.; de Jong, M.; Heskamp, S. 213 Bi-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeting Agents Induce DNA Double-Strand Breaks in Prostate Cancer Xenografts. *Cancer Biother. Radiopharm.* 32, 67–73; 2017

[Pwn18] Radium Ra-223 bij prostaatkanker <http://www.pwn.nl/nieuws/2014/radium-ra-223-bij-prostaatkanker> (accessed Jun 3, 2018)

[Sak17] Sakoda, A.; Ishimori, Y. Mechanisms and Modeling Approaches of Radon Emanation for Natural Materials. *Jpn. J. Heal. Phys.* 52, 296–306; 2017

[Xof18] Xofigo interactive illustration http://epicstudios.com/?avada_portfolio=5042& (accessed Jun 3, 2018)



Figuur 2: Schematische voorstelling van het terugslageffect waarbij na het uitzenden van een alfadeeltje de dochternuclide loskoppelt van het molekuul waar het aan gebonden was [Kru15].