

Precisiebestraling in de lever

In het UMC Utrecht worden sommige patiënten met levertumoren bestraald met radioactieve holmiumbolletjes. Met een pre-seed Grant van ZonMw ontwikkelde onderzoeker Frank Nijsen met zijn team software om op de millimeter nauwkeurig de toegediende dosis te berekenen.

Levertumoren nestelen zich liefst rond de zuurstofrijke bloedvaten. Dat is één van de redenen waarom ze behandeld kunnen worden met precisiebestraling, oftewel *radio-embolisatie*. Daarbij worden radioactief gemaakte bolletjes via de lies in de leverslagader gespoten. Ze volgen de bloedstroom, lopen vast in de kleine haarvaatjes en verwoesten met bètastraling de tumor. Wereldwijd is radio-embolisatie met radioactieve *yttriumbolletjes* het laatste redmiddel voor patiënten met leverkanker, of met uitzaaiingen van bijvoorbeeld darmkanker in de lever. De meeste patiënten krijgen een paar maanden levensverlenging. Maar er zijn ook patiënten die enkele jaren langer leven.

Black box

Dat verschil in succes bij patiënten is volgens medisch bioloog in het UMC Utrecht Frank Nijsen verklaarbaar. 'Omdat je yttriumbolletjes van buitenaf nauwelijks zichtbaar kunt maken', zegt hij. 'Je werkt dus als het ware in een *blackbox*. Misschien heb je tumoren gemist, of maar gedeeltelijk behandeld. In dat geval heeft de patiënt minder baat bij de therapie.'

Holmium

In een klinisch onderzoek van het UMC Utrecht worden patiënten niet met yttrium- maar met *holmiumbolletjes* behandeld. Frank Nijsen: 'Holmium geeft behalve de vernietigende bètastraling óók gammastraling. Daardoor is het metaal – in tegenstelling tot yttrium – goed zichtbaar met een gamma-camera en met MRI. Je weet dus precies wáár holmiumbolletjes zijn vastgelopen. Als blijkt dat een tumor onvoldoende straling heeft gehad, kun je een vervolgplan maken. Je kunt de patiënt bijvoorbeeld aanvullend selectief opereren of de tumor bestralen van buitenaf.'

Dosiscalculator

Met een pre-seed Grant van ZonMw ontwikkelde Frank Nijsen met zijn team software die de afgegeven dosis straling berekent. Dat gebeurt op basis van de hoeveelheid bolletjes – ook wel microsferen genoemd – én de verdeling van de activiteit in de lever. Om de berekening te kunnen maken, maakt de interventieradioloog vóór de behandeling een driedimensionaal MRI-beeld van de lever met tumoren. Na de behandeling maakt hij opnieuw een driedimensionaal MRI-beeld waarop nu de distributie van holmium zichtbaar is.

De twee beelden worden in elkaar geschoven, en de dosiscalculator kan aan het rekenwerk beginnen. In de toekomst zou de software het uiteindelijk effect ook in kleuren kunnen tonen. Een tumor die aanvankelijk bijvoorbeeld rood op het beeldscherm verschijnt, kleurt groen als hij de juiste dosering heeft gehad. Nijsen: 'Ook zijn er technieken waarmee je het stromingsprofiel kunt achterhalen, zodat je kunt bepalen met welke kracht je de microsferen het best kunt toedienen. Je kunt met holmium dus veel nauwkeuriger te werk gaan.'

Realtime

Aangetoond is dat het prototype van de software betrouwbare berekeningen maakt; hij kan dus getest worden in ziekenhuizen. Frank Nijsen. 'Nu nog maken we die berekening achteraf, bijvoorbeeld een dag na de behandeling. Maar we hopen dat de calculator uiteindelijk zo snel en intelligent wordt, dat we hem zelfs *realtime* kunnen gebruiken, tijdens de behandeling van de patiënt. Als je in een virtuele rode tumor op het beeldscherm nog geen groenkleuring bespeurt, verleg je de katheter en voeg je alsnog de juiste hoeveelheid holmium toe.'

Quirem Medical

In 2013 richtte Frank Nijsen mede dankzij de pre-seed Grant *Quirem Medical* op, een spinoff-bedrijf van het UMC Utrecht dat de holmiumbolletjes op grote schaal gaat produceren. Omdat de bolletjes zelf géén interactie met cellen aangaan, worden ze beschouwd als een medisch hulpmiddel. Daardoor zijn er andere veiligheidseisen dan voor medicijnen. Op 1 april 2015 kreeg Quirem Medical het CE-keurmerk voor de behandeling. Sindsdien mogen de holmiumbolletjes binnen de Europese Unie verkocht worden en mag de therapie worden toegepast.

Afbreekbaar

Vóór een behandeling worden de bolletjes in Delft in de kernreactor radioactief gemaakt. Tijdens de behandeling verwoest de bètastraling onbedoeld hier en daar ook gezond leverweefsel. Nijsen: 'De lever heeft een groot regenererend vermogen. Dus dat heeft doorgaans weinig nadelige gevolgen.' Holmiumbolletjes zijn deels afbreekbaar; ze vallen binnen een jaar uiteen. Wat ervan overblijft wordt door bindweefsel ingekapseld.

Europees onderzoek

Tot nu toe zijn zeventig patiënten in het UMC Utrecht via radio-embolisatie met holmium behandeld. In 2016 start een grootschalig Europees klinisch onderzoek naar de behandelmethode. De radiologen die daarbij betrokken worden, krijgen een training om de software te gebruiken. Frank Nijsen: 'De dosiscalculator is uiterst gebruiksvriendelijk. Hij ondersteunt de bekende DICOM standaard. Met die software is elke interventieradioloog bekend.'

Nijsen verwacht dat behandelaren in de toekomst steeds vaker overstappen van yttrium op holmium. 'Ik zie zelfs mogelijkheden voor ook andere tumoren', zegt hij, 'zoals hoofd/hals- en hersentumoren. Bij de faculteit Diergeneeskunde in Utrecht laat de behandeling van honden en katten met die tumoren veelbelovende resultaten zien. Onlangs is dan ook een KWF-aanvraag gehonoreerd voor precisiebestraling met holmium bij humane patiënten met hoofd-halstumoren.'

Kader:

ZonMw voert sinds een aantal jaren het programma Life Sciences Pre-seed Grant uit. In totaal zijn 55 projecten gehonoreerd, waaronder het onderzoek naar de software voor dosisberekening bij precisiebestraling met holmium van het UMC Utrecht. De Pre-seed Grant is onderdeel van het Life Sciences@Work programma van het Netherlands Genomics Initiative (NGI). Het doel is potentiële starters binnen de Life Sciences vanuit publieke kennisinstellingen te ondersteunen bij hun eerste stappen naar een commerciële toepassing van kennis. Inmiddels zijn 36 bedrijven opgericht, waar Quirem Medical er één van is. Deze bedrijven richten zich onder

meer op de ontwikkeling van geneesmiddelen, vroege diagnostiek en platformen voor drug development.

Tekst: Riëtte Duynstee