

*Van fundamentele wetenschap naar
gepersonaliseerde klinische toepassing*

Radiation as inspiration: from fundamentals to applications and value for society

Radiation has become integral to modern medicine, enabling both high-resolution diagnostics and targeted therapeutic interventions. Since its discovery in the late nineteenth century, substantial advances have been achieved; however, the clinical use of radionuclide therapy remains largely restricted to advanced stages of cancer and is frequently applied without full individualisation.

A key limitation is the persistent gap between scientific innovation and clinical implementation. In current practice, radionuclide selection is often determined by logistical availability rather than biological suitability, while uncertainties in dose distribution impede optimisation of treatment efficacy and safety. Progress in radiochemistry and radionuclide production, together with improved understanding of radiobiological mechanisms—including dose-rate effects, tumour microenvironment interactions, and bystander phenomena—is essential to address these challenges.

Alpha-emitting radionuclides represent a promising therapeutic modality because of their high cytotoxicity and short path length, enabling potent and localised tumour-cell killing. However, recoil phenomena and the uncertain behaviour of decay products



zij aan de faculteit Technische Natuurwetenschappen van de TU Delft, bij de afdeling Radiation Science and Technology, in dienst trad.

Haar onderzoek richt zich op de ontwikkeling van nieuwe methoden voor de productie van radionucliden en op de toepassing van straling in de gezondheidszorg, zoals radionuclidetherapie en gecombineerde therapieën, met als doel de bijwerkingen voor gezond weefsel te verminderen.

Daarnaast verzorgt zij onderwijs in verschillende vakken aan de TU Delft, waaronder Nuclear Chemistry en Nuclear Science, Technology and Applications. Recent ontwikkelde zij samen met dr. ir. Robin de Kruijff de MOOC Radionuclide Production.

remain significant barriers to precise dosimetry and safe clinical translation.

The future of radionuclide therapy lies in an integrated, multidisciplinary framework that combines improved radionuclide availability with patient-specific dosimetry and advanced radiobiology. Such developments could facilitate a transition towards personalised treatment strategies and earlier clinical application, while requiring substantial adaptation of healthcare

infrastructures. Bridging the divide between fundamental science, technological innovation, and clinical practice will be crucial to fully realise the potential of radiation-based medicine.

Rede uitgesproken door prof. dr. ir. Antonia Denkova ter gelegenheid van het aanvaarden van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht radiochemie aan de Technische Universiteit Delft in Delft op 12 juni 2026.

Inleiding: het dubbele karakter van straling

Straling heeft sinds haar ontdekking aan het einde van de negentiende eeuw een uitzonderlijke plaats ingenomen in de ontwikkeling van wetenschap en geneeskunde. Zij heeft het mogelijk gemaakt om onzichtbare processen zichtbaar te maken, biologische mechanismen te onderzoeken en ziekten met een precisie te benaderen die voorheen ondenkbaar was. Tegelijkertijd is straling steeds verbonden gebleven met risico's. Juist dit dubbele karakter—diagnostisch en therapeutisch waardevol, maar potentieel schadelijk—maakt het veld wetenschappelijk uitdagend en klinisch relevant.

Binnen deze context vormt radionuclidentherapie een bijzonder domein. Anders dan externe bestraling, waarbij straling van buitenaf wordt toegediend, berust radionuclidentherapie op het principe dat radioactieve stoffen in het lichaam worden gebracht en vervolgens selectief worden opgehoopt in doelweefsel. Daarmee ontstaat de mogelijkheid om ziekteprocessen van binnenuit te behandelen. Deze benadering sluit nauw aan bij de ontwikkeling van gepersonaliseerde geneeskunde, waarin behandeling niet uitsluitend wordt bepaald door de diagnose, maar door de biologische kenmerken van de individuele patiënt en diens ziekte.

Toch is de klinische toepassing van radionuclidentherapie nog niet in overeenstemming met haar wetenschappelijke potentieel. Veel behandelingen worden toegepast in gevorderde ziektefasen, vaak wanneer andere therapeutische opties beperkt zijn. De uitdaging is daarom niet alleen om nieuwe radionucliden en vectoren te ontwikkelen, maar vooral om deze kennis te vertalen naar robuuste, veilige en breed toepasbare klinische strategieën.

Diagnostiek als fundament van klinische besluitvorming

Diagnostische toepassingen van radionucliden behoren tot de meest gevestigde toepassingen van nucleaire geneeskunde. Door gebruik te maken van radioactieve tracers kunnen fysiologische en pathologische processen in vivo worden gevisualiseerd.

Positronemissietomografie en single-photon emissie computertomografie maken het mogelijk om tumoractiviteit, orgaanfunctie, ontstekingsactiviteit en metabole veranderingen zichtbaar te maken.

In de oncologie ondersteunen deze technieken de detectie van metastasen, de beoordeling van ziekte-uitbreiding en de evaluatie van therapierespons. In de cardiologie worden radionucliden gebruikt voor beoordeling van myocardiale perfusie en daarmee voor klinische besluitvorming bij patiënten met verdenking op ischemische hartziekte. De waarde van deze technieken ligt niet enkel in beeldvorming, maar in functionele karakterisering: zij tonen niet alleen waar afwijkingen zich bevinden, maar ook hoe actief of biologisch relevant deze afwijkingen zijn.

Deze diagnostische basis heeft directe consequenties voor therapie. Het concept van theranostiek—waarbij diagnostiek en behandeling op dezelfde biologische target zijn gebaseerd—vormt een belangrijk verbindend principe. Een tracer die aantoont dat een tumor een bepaalde receptor of target tot expressie brengt, kan richting geven aan een therapeutische toepassing waarbij hetzelfde target wordt gebruikt om een radionuclide selectief naar tumorcellen te brengen.

Klassieke therapeutische toepassingen

De therapeutische inzet van radionucliden kent een lange klinische geschiedenis. Radioactief jodium bij schildklierandoeningen is een

van de bekendste voorbeelden van doelgerichte radionuclidentherapie. Door de fysiologische opname van jodium in schildklierweefsel kan radioactiviteit selectief worden geconcentreerd in het aangedane orgaan. Dit voorbeeld illustreert hoe biologische specificiteit kan worden benut voor therapeutische doeleinden.

Ook bij neuro-endocriene tumoren heeft radionuclidentherapie een belangrijke plaats gekregen, onder meer door toepassing van lutetium-177 gelabelde peptiden die aangrijpen op somatostatinerceptoren. Daarnaast worden radionucliden zoals radium-223 klinisch toegepast bij botmetastasen, vooral voor palliatieve behandeling. Deze toepassingen laten zien dat radionuclidentherapie klinisch waardevol is, maar ook dat haar toepassing vaak geconcentreerd is in specifieke indicaties en gevorderde ziektebeelden.

Het feit dat radionuclidentherapie in veel situaties pas laat in het ziekteproces wordt ingezet, roept de vraag op of het therapeutisch potentieel volledig wordt benut. Indien behandelingen effectiever, veiliger en beter gepersonaliseerd kunnen worden, ligt eerdere inzet in het ziekteverloop mogelijk meer voor de hand. Daarvoor is echter een betere onderbouwing nodig van dosimetrie, patiëntselectie, biologische respons en logistieke uitvoerbaarheid.

Doelgerichte therapie en personalisering

Een belangrijke ontwikkeling binnen het veld is de overgang van relatief algemene toepassingen naar doelgerichte therapieën. Hierbij worden radionucliden gekoppeld aan moleculen die specifieke tumorstructuren herkennen. Liganden, peptiden en antilichamen kunnen fungeren als dragers die radioactiviteit naar maligne cellen transporteren. Deze strategie vergroot de

therapeutische index: de verhouding tussen effect op tumorweefsel en schade aan gezond weefsel. PSMA gerichte therapie bij prostaatkanker is een prominent voorbeeld van deze ontwikkeling. Door gebruik te maken van een moleculaire target die sterk geassocieerd is met prostaatkankercellen, kan radionuclidentherapie gericht worden toegepast bij patiënten die hiervoor biologisch geschikt zijn. Dit behandelingsprincipe past binnen een bredere verschuiving naar precisiegeneeskunde, waarin niet elke patiënt dezelfde behandeling krijgt, maar waarin therapie wordt afgestemd op meetbare biologische kenmerken.

Gepersonaliseerde radionuclide-therapie vereist echter meer dan targetexpressie alleen. Ook de verdeling van het radiofarmacon, de opname in tumor en normaal weefsel, de klaring uit het lichaam en de stralingsgevoeligheid van weefsels bepalen het klinische resultaat. Daarmee wordt dosimetrie een centraal onderdeel van personalisering. Niet alleen de toegediende activiteit, maar de daadwerkelijk geabsorbeerde dosis in tumor en normaal weefsel is van belang.

Alfa-emitterende radionucliden: potentie en complexiteit

Alfa-emitterende radionucliden nemen binnen radionuclidentherapie een bijzondere positie in. Door hun hoge lineaire energieoverdracht veroorzaken alfa-partikels zeer effectieve lokale DNA-schade. Omdat hun reikwijdte beperkt is, kunnen zij in theorie zeer selectief tumorcellen beschadigen met relatief beperkte blootstelling van omliggend gezond weefsel. Dit maakt alfa-therapie bijzonder aantrekkelijk voor micrometastatische ziekte of voor tumoren waarbij zeer lokale cytotoxiciteit vereist is.

Deze potentie gaat echter gepaard met belangrijke uitdagingen. Een daarvan is het recoil-effect: bij radioactief verval kan een dochterproduct zich verplaatsen ten opzichte van de oorspronkelijke bindingsplaats. Dit kan leiden tot herverdeling van radioactiviteit en daarmee tot onzekerheden in dosisafgifte en veiligheid. Ook het biologische gedrag van vervalproducten kan moeilijk voorspelbaar zijn. Voor klinische toepassing betekent dit dat niet alleen het moedernuclide, maar de volledige vervalketen relevant is.

De ontwikkeling van veilige en effectieve alfa-therapie vraagt daarom om nauwe samenwerking tussen radiochemie, fysica, biologie en kliniek. Stabiliteit van de radiofarmaceutische verbinding, adequate targetselectie, betrouwbare beeldvorming en nauwkeurige dosimetrie moeten gezamenlijk worden ontwikkeld. Zonder deze integratie blijft het risico bestaan dat veelbelovende fysische eigenschappen onvoldoende worden vertaald naar klinisch voordeel.

Radiobiologie en tumormicro-omgeving

Een tweede kernuitdaging betreft het begrip van radiobiologische respons. Stralingsschade is niet alleen afhankelijk van de totale dosis, maar ook van dosisverdeling, dosisnelheid, type straling, weefselcontext en biologische herstelmechanismen. Bij radionuclidentherapie is de dosisafgifte vaak langduriger en ruimtelijk heterogener dan bij externe radiotherapie. Dit maakt extrapolatie van klassieke radiobiologische modellen niet altijd vanzelfsprekend.

De tumormicro-omgeving kan de respons op radionuclidentherapie mede bepalen. Hypoxie, vascularisatie, immuunactiviteit en intercellulaire communicatie beïnvloeden hoe tumorcellen reageren op straling. Daarnaast kunnen bystander-

effecten optreden, waarbij cellen die niet direct door straling worden geraakt toch biologische effecten ondervinden via signalen uit naburige cellen. Dergelijke processen kunnen zowel therapeutische kansen als veiligheidsvragen oproepen.

Een dieper radiobiologisch begrip is noodzakelijk om behandelingen rationeel te optimaliseren. Dit omvat onderzoek naar combinatietherapieën, bijvoorbeeld met radiosensitisatoren, DNA-herstelremmers of immunotherapie. Dergelijke combinaties kunnen de effectiviteit vergroten, maar vereisen zorgvuldige evaluatie van toxiciteit, timing en patiëntselectie.

Productie, beschikbaarheid en infrastructuur

De klinische toepassing van radionuclidentherapie wordt niet uitsluitend bepaald door biologische geschiktheid. Beschikbaarheid van radionucliden is een praktische en strategische randvoorwaarde. In de huidige praktijk kan de keuze voor een radionuclide mede worden beïnvloed door productiecapaciteit, logistiek en leveringszekerheid. Daarmee bestaat het risico dat beschikbaarheid zwaarder weegt dan optimale biologische passendheid.

Voor verdere ontwikkeling zijn investeringen nodig in radionuclide productiemethoden, radiochemie en kwaliteitscontrole. Ook klinische infrastructuur moet worden aangepast. Radionuclidentherapie vereist gespecialiseerde faciliteiten, stralingsveiligheidsprocedures, multidisciplinaire teams en logistieke processen die aansluiten bij de halfwaardetijd en toepassing van het betreffende radionuclide.

Deze infrastructuurvraag is wezenlijk voor brede implementatie. Innovatie in het laboratorium heeft beperkte impact wanneer productie, distributie,

regelgeving en klinische uitvoering onvoldoende zijn ingericht. De toekomst van het veld hangt daarom af van een ketenbenadering: van radionuclideproductie tot patiëntselectie, behandeling, monitoring en follow-up.

Naar een geïntegreerd klinisch model

De volgende fase van radionuclidetherapie vraagt om een geïntegreerd klinisch model. In dat model worden diagnostiek, therapieselectie, dosimetrie, radiobiologie en follow-up niet als afzonderlijke onderdelen beschouwd, maar als samenhangende elementen van één behandeltraject. De patiënt staat daarbij centraal, maar de behandeling wordt ondersteund door moleculaire beeldvorming, kwantitatieve analyse en multidisciplinaire besluitvorming.

Een dergelijk model maakt het mogelijk om behandelingen eerder, gericht en veiliger toe te passen. Het kan bijdragen aan betere selectie van patiënten, optimalere dosering en tijdige herkenning van toxiciteit. Tegelijkertijd vraagt het om standaardisatie van methoden, opleiding van professionals en evaluatie in klinische studies die niet alleen respons, maar ook kwaliteit van leven, veiligheid en langetermijnnutkomsten omvatten.

Radionuclidetherapie vertegenwoordigt daarmee niet slechts een extra behandeloptie binnen de oncologie, maar een paradigma waarin diagnostiek en therapie nauw verweven zijn. Juist

die verwevenheid maakt het veld potentieel transformerend voor de klinische geneeskunde.

Conclusies

Radionuclidetherapie bevindt zich op een cruciaal overgangspunt. De bestaande klinische toepassingen tonen aan dat radionucliden diagnostisch en therapeutisch van grote waarde zijn, maar eveneens dat het veld nog niet volledig heeft gerealiseerd wat wetenschappelijk mogelijk lijkt. De huidige praktijk wordt mede beperkt door beschikbaarheid van radionucliden, onzekerheden in dosimetrie en een onvolledig begrip van radiobiologische mechanismen.

De toekomstige ontwikkeling van het vakgebied vereist een geïntegreerde benadering. Radiochemie, nucleaire technologie, beeldvorming, radiobiologie en klinische geneeskunde moeten niet naast elkaar, maar met elkaar worden ontwikkeld. Alleen dan kan de stap worden gezet van gestandaardiseerde en vaak laat ingezette therapie naar gepersonaliseerde behandeling met rationele dosering, betere patiëntselectie en mogelijk eerdere inzet in het ziekteverloop.

De belofte van radionuclidetherapie ligt in haar vermogen om fundamentele wetenschap direct te verbinden met klinische toepassing. Wanneer productie, dosimetrie, radiobiologisch inzicht en klinische infrastructuur samen worden versterkt, kan stralingsgebaseerde geneeskunde uitgroeien tot een precisie-instrument dat niet alleen ziekte zichtbaar

maakt, maar haar ook doelgericht en patiëntspecifiek behandelt. ♦

Referenties

1. oratie_final 2.pdf. Primaire bron: abstract en thematische uitgangspunten van de oratie.
2. Dash A, Knapp FF, Pillai MR. Targeted radionuclide therapy—an overview. *Semin Nucl Med.* 2013;43:152-80
3. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate. *Semin Nucl Med.* 2006;36:147-56
4. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. Lutetium-177 PSMA therapy in metastatic prostate cancer. *Lancet Oncology.* 2018;19:825-33
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23
6. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, et al. Radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2010;51:311-28
7. Pouget JP, Lozza C, Deshayes E, Bardiès M, Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. *Front Med.* 2015;2:12
8. Baum RP, Kulkarni HR. Theranostics: from molecular imaging using Ga-68 labelled tracers and PET/CT to personalised radionuclide therapy. *Theranostics.* 2012;2:437-47
9. Herrmann K, Schwaiger M, Lewis JS, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncology.* 2020;21:e146-56