

38e jaargang 2016 nummer 3 issn 1381 - 4842

T I J D S C H R I F T

V O O R

N U L E A I R E

G E N E E S K U N D E



Oratie van Berckel

Samenvattingen voorjaarsvergadering 2016



Rapiscan[®]
regadenoson

Now this won't take a minute...



Rapiscan is the only standard dose, infusion pump-free, selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging.

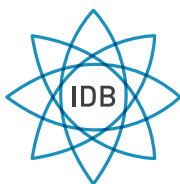
- ▶ Administer Rapiscan as a full 10 sec IV injection
- ▶ Flush immediately with 5 ml saline
- ▶ Deliver radiotracer 10-20 seconds after saline flush
- ▶ EU/1/10/643/001

Nano-scan[®]

Human Serum Albumin nano sized colloid 500 µg

Kit for radiopharmaceutical Preparation

- Up to 5.5 GBq (150 mCi) of 99mTc per vial
- Particle size ≤ 80 nm (min. 95%)
- 8 hours stability post reconstitution
- 20 minutes incubation time
- 6 vials per kit
- RVG 112760



IDB Holland bv
From Atom to Image

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

Tel.: +31(0)13 507 95 58
Fax: +31(0)13 507 99 12
E-mail: sales@idb-holland.com

www.idb-holland.com

ORATIE**Momentum***Prof. B.N.M. van Berckel, MD*

1576

BESCHOUWING**Is het middel erger dan de kwaal?***J.B. van de Kamer, PhD*

1585

RICHTLIJN**Melanoma Guideline 2016,
modular revision 2.1***A.H. Brouwers, MD, PhD*

1588

PROEFSCHRIFT**(Pre)targeting of prostate cancer***C.M. van Rij, PharmD, PhD*

1591

CASE REPORT**PET/CT of a rare pulmonary malignancy:
pulmonary mucinous cystadenocarcinoma***S.Q. Kol, MD*

1593

**Clinical example of the value of
rubidium-82 PET quantitative myocardial
perfusion imaging in multivessel coronary
artery disease***C.E.C. Admiraal, MD*

1596

ABSTRACTS**Diagnostiek en behandeling van
melanoom**

1598

DIENST IN DE KIJKER**Martini Ziekenhuis Groningen***M. Dal, MD*

1603

Toekomst

Dit is de laatste keer dat u mijn gezicht op deze pagina ziet. Bij de volgende uitgave van ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (TvNG) zult u onderaan deze rubriek een pasfoto zien van collega Lam. De redactie is verheugd dat hij als gastredacteur wil optreden voor ons jaarlijks themanummer, waarin de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van radionuclidetherapie aan bod zullen komen.

Meteen daarna, vanaf 2017, draag ik het hoofdredacteurschap over. De nieuwe hoofdredacteur zal een spannende periode ingaan. Zo ligt het voor de hand om te onderzoeken in hoeverre de voortschrijdende samenwerking tussen nucleaire geneeskunde en radiologie ook gestalte kan krijgen met betrekking tot onze beider vaktijdschriften, TvNG en MemoRad. En mocht het ooit komen tot een gezamenlijk vaktijdschrift, dan nodigt een grotere lezersschare in de toekomst wellicht uit om opnieuw te inventariseren of er behoefte is aan een PubMed kwalificatie. De afgelopen jaren hebben wij er bewust voor gekozen deze kwalificatie niet aan te vragen, omdat we vonden dat er landelijk geen overtuigende behoefte aan was en omdat we de organisatie rondom ons tijdschrift niet professioneel genoeg achtten. Een grotere vereniging biedt mogelijk nieuwe kansen. Tot slot zal opnieuw de discussie gevoerd worden in hoeverre het wenselijk is dat het TvNG digitaal uitgegeven gaat worden. De nieuwe hoofdredacteur en redactie wens ik veel succes, in het volste vertrouwen dat het TvNG verder zal worden verbeterd. Ikzelf heb met veel plezier ruim vijf jaar de redactie van het TvNG voorgezeten, waarbij ik de leden van de redactie wil bedanken voor het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld.

In deze uitgave van het TvNG is er uitgebreid aandacht voor de oratie van collega van Berckel. Op 16 juni jongstleden hield hij in Amsterdam zijn oratie, met als titel 'Momentum', en heeft daarmee de leerstoel Moleculaire Beeldvorming aanvaard. In deze uitgave treft u ook de samenvattingen aan van de presentaties die zijn gegeven tijdens de voorjaarsvergadering van onze vereniging op 20 mei jongstleden in Eindhoven. Verder is er aandacht voor de hernieuwde richtlijn diagnostiek en behandeling van het melanoom, en voor het rapport van de Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie (NCS) dat ingaat op hoe om te gaan met stralenbelasting bij wetenschappelijk onderzoek in patiënten en gezonde vrijwilligers. Tenslotte treft u nog twee boeiende casussen aan, alsook een samenvatting van een promotie, en stelt de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Martini ziekenhuis zich aan u voor in de rubriek 'Dienst in de Kijker'.

Jan Booi

Hoofdredacteur



Voorplaat: ¹⁸F-FDG PET/CT scan (coronale opname) van een patiënt met een zeldzame longmaligniteit (met dank aan Drs. S.Q. Kol, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar).

Momentum

Rede, door dr. B.N.M. van Berckel uitgesproken ter gelegenheid van het aanvaarden van het ambt van hoogleraar Moleculaire beeldvorming aan de faculteit der Geneeskunde/VU Medisch Centrum van de Vrije Universiteit op 17 juni 2016



Mijnheer de rector magnificus, dames en heren, familie, vrienden en collega's,

Bij ons thuis in de studeerkamer hangt aan de muur een prent. Een prent gebaseerd op het werk van de Nederlandse arts en anatoom Versalius uit 1543, in een Duitse uitgave (1). Deze prent heeft als titel *Die Urdnung der Blutadern und Luftadern des Hirns*, vertaald als de bloed- en luchtafders van de hersenen.



Het heeft tot de zeventiger jaren van de vorige eeuw geduurd voordat we de bloedvaten, want dat zijn het, in de hersenen gedurende het leven zichtbaar konden maken, als eerste met CT. Dat is dus ruim 400 jaar later. De anatomische beeldvorming van de hersenen kreeg pas echt vorm na de introductie van MRI, waarmee de eerste klinisch bruikbare plaatjes in 1980

werden gemaakt. Dat is dus nog geen 40 jaar geleden. MRI vormde een echte revolutie in de medische beeldvorming. Echter met CT en MRI kun je moleculen niet of nauwelijks in beeld brengen.

Bij ons in VUmc staat een scanner waarmee dat wel kan, een PET-scanner. Met PET kun je moleculen wel in beeld brengen, ook in de hersenen. Daarom accepteer ik vandaag de leerstoel moleculaire beeldvorming van de hersenen.

U zult zich dan afvragen: hoe brengt PET de moleculen van de hersenen in beeld? Dat zal ik u uitleggen. PET staat voor Positron Emissie Tomografie. Bij een PET-scan wordt een licht radioactief geladen marker geïnjecteerd die bindt aan de moleculen die we in beeld willen brengen. Deze marker vervalt onder uitstoting van positronen.

De marker noemen we de PET-tracer en zonder goede PET-tracers geen PET. De positronen worden indirect geregistreerd door een speciale camera, de PET-camera. Zonder goede PET-camera geen PET.

Voor *state-of-the-art* PET heb je dus chemici nodig die goed PET-tracers kunnen maken, een apotheker die de farmaceutische kwaliteit van de tracers bewaakt, fysici die de PET-camera en data analyse beheersen en medici en gespecialiseerde laboranten die op de juiste en verantwoorde wijze deze PET-tracers gebruiken. Zonder TOP-team geen TOP-PET, alle schakels moeten goed zijn.

Naast een mooie techniek is PET ook een mooi woord. PET is de afkorting van positron emissie tomografie. Maar pet is ook een zelfstandig naamwoord met de betekenis *platte muts*. Je zou dus kunnen zeggen dat ik hier vandaag sta met een PET-pet op... En pet is ook een bijvoeglijk naamwoord met de betekenis *beroerd*. Aan mij de komende jaren de taak om te zorgen dat mijn PET-pet geen pet PET-pet wordt.

Het bestuur van de Vrije Universiteit en de raad van bestuur van VU medisch centrum onderkent met deze benoeming het momentum van moleculaire beeldvorming van de hersenen.

Een citaat uit de Volkskrant van zaterdag 9 april jongstleden: *momentum staat voor massa maal snelheid. Momentum is wat een bowlingbal heeft die tegen kegels aanrolt: als je hard gooit heeft hij er meer van dan als je zacht gooit (dat is de snelheid) en een zware bal heeft er meer van dan een lichte bal (dat is de massa). Of de massa, dat zijn de mensen, en de*

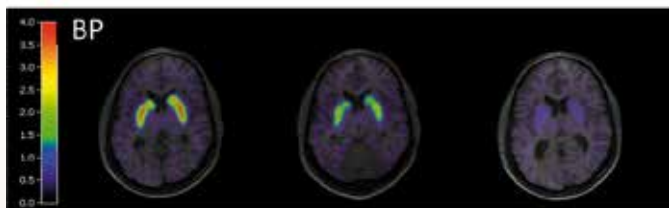
snelheid, dat is hun enthousiasme, die samen voor de stevige vaart zorgen. Momentum zag je ook bij de Engelse voetbal club Leicester City die vorig jaar nog dreigde te degraderen uit de Engelse voetbal competitie en dit jaar kampioen is geworden. Met voldoende momentum kun je tot top-prestaties komen.

VUmc PET

In 1997 initieerde VUmc het interfacultaire PET-project. Het onstuimige enthousiasme van het toenmalige hoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde Jaap Teule met steun van medisch specialisten uit het ziekenhuis zorgde uiteindelijk voor voldoende momentum om, tegen de stroom van bezuinigingen in, een PET-centrum op te richten. Niet onlogisch, want de VU had door de BV Cyclotron al de beschikking over meerdere cyclotrons die nodig zijn om radioactieve nucliden te maken, bovendien was er in het radionuclide centrum van de VU al een traditie in de productie van radiotracers. Met het aantrekken van de gelouterde PET-wetenschapper Adriaan Lammertsma uit Londen was PET in VUmc een feit. Zonder Adriaan Lammertsma en Jaap Teule geen VUmc PET.

PET is lang een research instrument geweest dat voornamelijk beschikbaar was in enkele hooggespecialiseerde centra. In de neurowetenschappen werd het door PET mogelijk om in het levende brein neurotransmitter systemen in beeld te brengen. Neurotransmitters verzorgen de signaaloverdracht tussen de zenuwen en afwijkende neurotransmissie staat aan de basis van veel neurologische en psychiatrische symptomen.

In 1958 beschreef Arvid Carlsson in Stockholm een ontdekking (2). Hij was de eerste die zich realiseerde dat dopamine een neurotransmitter is. Met PET kan het dopamine neurotransmitter systeem zeer gedetailleerd in beeld gebracht worden.



Dit is een voorbeeld van een PET-scan van de hersenen (3). Wat u hier ziet is het dopamine systeem. We kijken naar een dwarsdoorsnede van de hersenen zoals u die zou zien als u mijn pet van mijn hoofd zou tillen en door mijn schedeldak naar binnen zou kijken. Aan de linkerkant van het plaatje zit u een kleurenbalk met cijfertjes. En er staan nog iets: BP.

BP staat voor hier niet voor British Petrol maar voor Binding Potential (4), een maat voor binding in de hersenen. We

weten daarmee precies hoeveel van de tracer in de hersenen gebonden is. Rood wil zeggen veel binding, blauw wil zeggen weinig binding. Dit is een prachtig voorbeeld van een kwantitatieve PET-scan, maar daarover later meer.

Het valt u misschien op dat er in het midden van het linker plaatje meer binding is dan aan de zijkanten. Dat klopt als een bus, want daar zit ook het meeste dopamine. Het valt u misschien ook op dat de persoon in het midden minder binding laat zien en de persoon rechts bijna niets. Dit komt omdat zij behandeld zijn met oplopende doseringen van een nieuw geneesmiddel dat ook bindt aan het dopamine systeem. Als het geneesmiddel eenmaal gebonden is, dan kan de tracer daar niet meer komen.

Op deze manier kun je ook met PET bepalen hoeveel dopamine in de hersenen wordt afgegeven tijdens het doen van bijvoorbeeld een computerspelletje, en dat blijkt heel aanzienlijk te zijn. Echter teveel dopamine afgifte is niet goed en kan bijvoorbeeld leiden tot psychose. Inderdaad is met PET aangetoond dat bij patiënten met psychose de aanmaak en de afgifte van dopamine sterk verhoogd zijn. Ook bij de aandoeningen Gilles de la Tourette, de ziekte van Parkinson en verslaving speelt dopamine een belangrijke rol.

PET is nog steeds een belangrijk research instrument, en door de explosie aan beschikbare tracers kunnen veel meer systemen in de hersenen nauwkeurig bestudeerd worden. De PET top is nog lang niet bereikt.

Tijdens mijn promotie onderzoek, dat ik in 1998 afrondde, zocht ik naar aanknopingspunten voor een betere behandeling voor patiënten met schizofrenie. Uiteindelijk kwam ik terecht bij de neurotransmitter glutamaat. Glutamaat is één van de meest voorkomende neurotransmitters in de hersenen.

Mijn proefschrift had een duidelijk farmacologische thema en geneesmiddelenonderzoek is nog steeds een aandachtsgebied voor mij. De komende jaren wil ik deels terug naar mijn roots door de PET-beeldvorming van het glutamaat systeem verder te ontwikkelen.

Glutamaat is niet alleen belangrijk bij schizofrenie. Er zijn veel aanwijzingen dat glutamaat ook betrokken is bij de ziekte van Alzheimer en Multiple Sclerose. Opmerkelijk genoeg is één van de belangrijkste doorbraken in de behandeling van depressie het anestheticum ketamine, een middel dat aangrijpt op glutamaat. In een vorige versie van deze rede van vier weken geleden stond dat het werkingsmechanisme van ketamine bij depressie nog onduidelijk is. Echter drie weken geleden, werd er in het gezaghebbende tijdschrift Nature een indrukwekkend artikel gepubliceerd: onderzoekers uit Baltimore hadden namelijk iets ontdekt (5). Zij toonden met uitgebreide experimenten het werkingsmechanisme van ketamine bij depressie aan. Hun resultaten leveren

aanknopingspunten voor moleculaire beeldvorming van de hersenen bij patiënten met depressie. Dit vind ik erg spannende projecten.

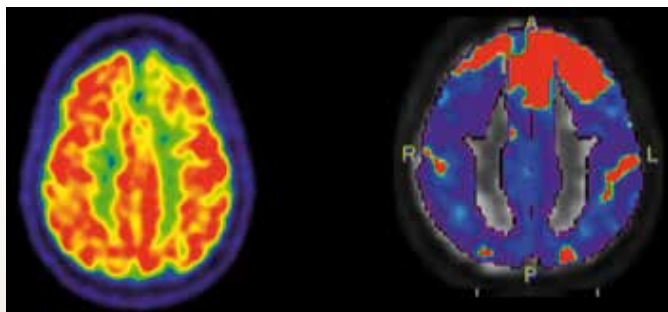
Het meten van PET

U ziet hier een kwantitatieve scan van het dopamine systeem. Kwantificatie van het signaal uit de PET-scanner is een hoofdlijn van de afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde. Kwantificatie is moeilijk en wordt maar door een handjevol centra in de wereld goed beheerst. Goede kwantificatie van het signaal is belangrijk als je gevoelig wilt zijn in je metingen, bijvoorbeeld in een vroeg stadium van een ziekte als het signaal nog niet zo sterk is; of als je exact de relatie tussen de binding in de hersenen en andere kenmerken van de ziekte wilt bepalen. Goede kwantificatie is essentieel als je de binding van een tracer in de hersenen wilt volgen over tijd. Dat willen we bijvoorbeeld om de natuurlijke ontwikkeling van een hersenziekte in kaart te brengen, of om het effect van een nieuw geneesmiddel te onderzoeken. Kwantificatie is het werkterrein van de fysici van onze afdeling en ik profiteer dagelijks van hun kunde.

PET met een beetje suiker

In 1978 beschreef Ido in de Verenigde Staten een ontdekking (6). Zij hadden namelijk een molecuul gelabeld dat heel erg leek op glucose. Ze noemde het ^{18}F -fluorodeoxyglucose oftewel ^{18}F -FDG. Door de introductie van het FDG heeft de klinische praktijk van PET een enorme vlucht genomen. FDG biedt namelijk de mogelijkheid om naar het glucosemetabolisme te kijken. Dat is nuttig in de oncologie, want tumoren hebben heel veel suiker nodig, maar ook in de neurowetenschappen. Onze hersenen gebruiken namelijk maar liefst 50% van onze dagelijkse glucose consumptie. Er gaat dus ook heel wat suiker naar de hersenen.

Hier ziet u een voorbeeld van een hersenscan met FDG die het glucosemetabolisme van de hersenen in beeld brengt.



FDG-PET van de hersenen wordt toegepast in de diagnostiek van epilepsie, hersentumoren en dementie. Zo kun je met een FDG PET-scan vrij goed een vroege diagnose van de ziekte van Alzheimer stellen. Met FDG-PET kun je ook verschillende soorten dementie van elkaar onderscheiden.

U kunt hier duidelijk zien dat er aan de voorkant van de hersenen, in het plaatje rechtsboven, een stuk ontbreekt. Als je de computer laat bepalen waar de afwijkingen zitten wordt alles nog wat duidelijker, rood is afwijkend. Er is hier sprake van een andere vorm van dementie dan de ziekte van Alzheimer namelijk frontotemporale dementie. Deze diagnose werd met behulp van de FDG PET-scan gesteld.

Ook als research instrument is FDG-PET nog niet uitgerangeerd. Zo bestudeert Nienke Scheltens samen met Nutricia het effect van het voedingssupplement SOUVENAIID op het glucosemetabolisme in de hersenen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer.

Momentum voor dementie PET

Diagnostiek en zorg voor patiënten met dementie is een van de speerpunten van de afdeling Neurologie van het VU Medisch centrum, en vindt plaats in het Alzheimer-centrum. Het Alzheimer-centrum van VUmc is opgericht door huidig directeur Philip Scheltens met als hoofd onderzoek Wiesje van der Flier. Het Alzheimer-centrum ziet jaarlijks bijna 600 nieuwe patiënten met cognitieve klachten en is een nationaal en internationaal bekend tertiair verwijscentrum voor met name jong dementerenden. Er wordt op alle vlakken onderzoek gedaan, van basale wetenschap tot zorgvernieuwing.

Onderzoek naar dementie is hard nodig want op dit moment zijn er al 40 miljoen patiënten wereldwijd en dit getal verdubbelt iedere 20 jaar (7). De toegenomen levensverwachting is één van de belangrijkste redenen voor de explosieve stijging in incidentie. Het centraal bureau voor de statistiek kwam twee weken geleden met de cijfers: Nederlandse mannen en vrouwen van 65 jaar oud leven gemiddeld nog 19,7 jaar. Deze levensverwachting is in 2015 ruim vijf jaar hoger dan in 1956. Vrouwen worden nog altijd ouder dan mannen, maar het verschil is kleiner geworden. Tenslotte, de kans van 65-jarigen om honderd te worden is in zestig jaar tijd ongeveer verzesvoudigd. Dat we met zijn allen ouder worden is te danken aan betere voeding en hygiëne, preventie van ziekten maar ook aan het voortschrijden van de technische mogelijkheden. Ondertussen ontwikkelen steeds meer mensen dementie, hetgeen immens leed veroorzaakt voor de patiënten en hun omgeving. Deze trend moet gestopt worden en dat mag geen decennia meer duren.

Moleculaire beeldvorming van de hersenen heeft een belangrijke plaats verworven in het dementie veld. Al sinds mijn opleiding tot nucleair geneeskundige houd ik mij bezig met moleculaire beeldvorming bij dementie en tot op de dag van vandaag is dit een belangrijk onderdeel van mijn onderzoek en klinisch werk.

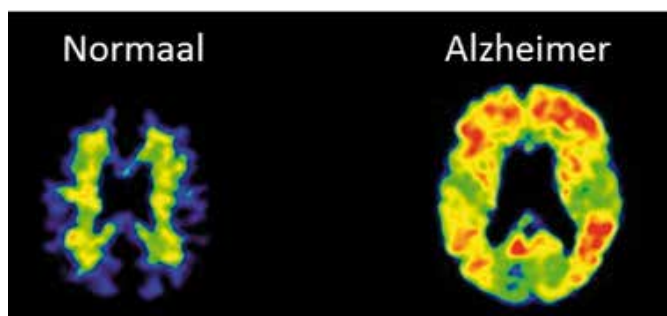
PET van gestold eiwit

In 1906 beschreef Alois Alzheimer in München een ontdekking (8). Alzheimer keek door zijn lichtmicroscop naar de hersenen

van een patiënt met dementie. Hij zag eiwitophopingen aan de buitenkant en rondom de hersencellen. Hij noemde dat plaques. Pas later werd ontdekt dat hier een abnormaal eiwit in zat. Dat eiwit heet amyloïd. Amyloïd is een van de belangrijkste eiwitten die geassocieerd zijn met dementie, met name met de ziekte van Alzheimer.

In 2004 beschreven Chester Mathis en Bill Klunk in Pittsburgh een ontdekking (9). Zij ontdekten een molecuul dat aan amyloïd bindt. Zij noemden dit molecuul Pittsburgh compound B oftewel ^{11}C -PiB. Overigens weet niemand wat er gebeurd is met Pittsburgh compound A... PiB maakte het mogelijk om het eiwit amyloïd in de hersenen zichtbaar te maken gedurende het leven, iets dat voorheen niet kon.

Dit is een voorbeeld van een PiB PET-scan. Duidelijk is te zien dat er bij de patiënt met de ziekte van Alzheimer veel binding van de tracer in de hersenen is, wat past bij veel amyloïd.



De introductie van PiB heeft het aanblik van het dementie landschap danig veranderd. Er zijn op dit moment wereldwijd tienduizenden PiB-scans verricht. Amyloïd imaging heeft laten zien dat de afwijkende stapeling van het amyloïd in de hersenen al optreedt decennia voordat de eerste symptomen van dementie zich aandienen. Dit betekent dat al in de vroegste fase van de ziekte van Alzheimer de diagnose veel betrouwbaarder kan worden gesteld.

Met PiB-PET kun je ook precies lokaliseren waar het amyloïd zich in de hersenen bevindt; en door kwantificatie, hoeveel ervan aanwezig is. Dit maakt het mogelijk om het ziekte proces over tijd te bestuderen. Je kunt namelijk meerdere metingen doen gedurende het verloop van de ziekte en daarmee de stapeling van het amyloïd over de tijd in kaart brengen. Dit kan je weer relateren aan andere symptomen van de ziekte van Alzheimer, zoals de achteruitgang van het geheugen of hersenkrimp.

VUmc was het eerste ziekenhuis in Nederland dat PiB-PET had, en inmiddels zijn er zeven proefschriften over dit onderwerp gepubliceerd. Deze gemotiveerde promovendi waren essentieel voor de voortgang die we hebben geboekt de afgelopen jaren. Zonder top-promovendi geen top neuroPET.

Nieuwe PET

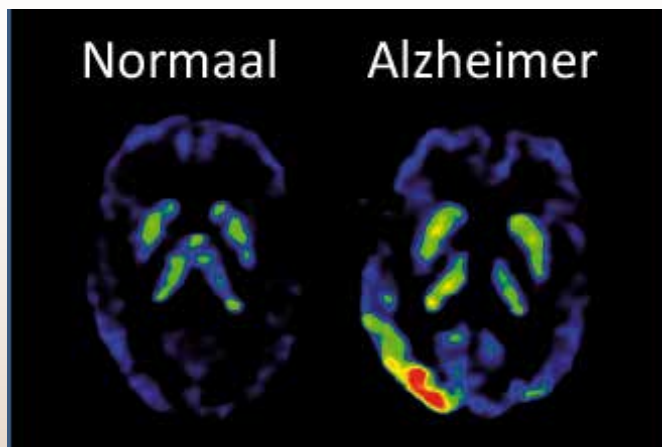
Amyloïd imaging speelt nog steeds een belangrijke rol in het gezamenlijke onderzoek van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde en het Alzheimer-centrum. Deze projecten richten zich nu op de klinische implementatie en kosteneffectiviteit van amyloïd-PET en op de effecten van hele vroege amyloïd vorming. Ook wordt amyloïd stapeling bij 90+-ers bestudeerd.

Hierbij maken we gebruik van nieuwe PET-tracers met een langere levensduur dan PiB. De promotie projecten van Arno de Wilde, Sander Verfaillie, Nienke Legdeur en Elles Konijnenberg richten zich hierop. Dit onderzoek wordt gefinancierd door het Gieskes-Strijbis fonds, het Memorabel programma van ZON-MW en de Europese Unie. Industrieën zoals AVID, PIRAMAL en General Electric participeren ook in deze projecten.

De ontwikkeling van deze langlevende PET-liganden maakt het mogelijk dat centra die zelf hun tracers niet kunnen maken ook over amyloïd imaging kunnen beschikken. Dit brengt een brede implementatie binnen handbereik. Ik vind het erg belangrijk om de kennis die we hebben opgedaan met amyloïd imaging bij dementie door te geven aan collega neurologen en nucleair geneeskundigen. Dit is een belangrijk doel voor mij de komende vijf jaar.

Amyloïd-PET is klinisch met name geschikt voor het stellen van een goede diagnose. Echter, enigszins contra-intuïtief, blijkt er geen duidelijke relatie te zijn tussen de hoeveelheid amyloïd in de hersenen en de ernst van de ziekte. Amyloïd stapeling lijkt meer een aan-uit fenomeen te zijn.

In 2013 beschreef Kolb een ontdekking (10). Hij ontdekte een molecuul dat bindt aan het eiwit tau, het ^{18}F -AV1451. Tau is een ander belangrijk eiwit dat geassocieerd is met dementie. U ziet hier een kwantitatief PET-plaatje van het tau-eiwit bij een patiënt met de ziekte van Alzheimer en dit is vers van de pers. Na een decennium amyloïd-imaging hebben we nu dus ook PET-tracers voor het eiwit tau.



Het valt u misschien op dat deze tracer zich bij de ziekte van Alzheimer in een aantal specifieke gebieden bevindt. Dit zegt iets over het stadium van de ziekte, en dat is nou precies wat we willen weten. Ook lijkt het met tau-PET mogelijk verschillende varianten van de ziekte van Alzheimer van elkaar te onderscheiden. Tenslotte kan nu de relatie tussen het amyloïd en tau gedurende het leven worden bestudeerd, iets dat we eerder niet konden.

U merkt het: ik word erg enthousiast van deze plaatjes, want ze voorzien in heel veel mogelijkheden voor verder onderzoek. Dit is van groot belang omdat het nog steeds onduidelijk is wat er nou precies gebeurt in de hersenen tijdens het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Het is essentieel om dat te weten, zodat we nieuwe geneesmiddelen kunnen ontwikkelen die ingrijpen op de cascade. Het is een erkenning van ons werk van de afgelopen jaren dat VUmc de opdracht heeft gekregen van AVID, een belangrijke Amerikaanse industriële partner, om de kwantificatie van hun toonaangevende tau-tracer te ontwikkelen. Deze projecten worden verder gefinancierd door het Memorabel programma van ZON-MW en door het Stellar programma van Janssen Pharmaceutica. Dit zijn de promotie projecten van Tessa Timmers en Emma Wolters.

Pillen en PET

Ik noemde net al het voorbeeld van een farmaceutisch bedrijf dat PET gebruikt voor geneesmiddelen onderzoek bij dementie. PET wordt in deze setting gebruikt om de diagnose te bevestigen en om de effecten van het nieuwe geneesmiddel op amyloïd of tau stapeling te meten. Zoals eerder gezegd, is goede kwantificatie hiervoor essentieel. Het is namelijk al meer dan twintig jaar bekend dat je grote onnauwkeurigheden introduceert als je niet de juiste kwantificatie methode gebruikt en dan kan PET de verkeerde antwoorden gaan geven.

Er worden op dit gebied veel fouten gemaakt. Verkeerde keuzes en verkeerde methodes hebben ertoe geleid dat honderden patiënten gedurende clinical trials een amyloïd PET-scan hebben gehad waarvan de resultaten niet of slechts deels te interpreteren waren.

Het afgelopen decennium werd gedacht dat het verwijderen van amyloïd uit de hersenen zou kunnen leiden tot vertraging van de ziekte en misschien zelfs wel tot verbetering van de symptomen. In dier-experimenteel onderzoek waren hier sterke aanwijzingen voor, gebaseerd op vaccinatie-strategieën. De afgelopen jaren zijn er bij patiënten met de ziekte van Alzheimer verschillende studies uitgevoerd met deze vaccins. Helaas bleken ze niet effectief. Echter de amyloïd PET-scans, geanalyseerd met te eenvoudige modellen, gaven de suggestie dat er wel degelijk amyloïd uit het brein was verwijderd wat waarschijnlijk berust op een artefact.

Het oudste adagium in de wetenschap is ook hier van toepassing: *garbage in is garbage out*.

Een van de oorzaken van dit echec is gebrek aan kennis over PET binnen bedrijven. Verder lijkt het wel het of het halen van targets belangrijker wordt gevonden dan het vergaren van gedegen informatie. Dit moet echt beter en VUmc heeft hier internationaal een leidende functie in die inmiddels door meerdere bedrijven erkend wordt.

We worden gesteund door de European Medicine Agency, afgekort de EMA. De EMA beoordeelt al het geneesmiddelenonderzoek in Europa en heeft zich recent uitgesproken dat bij dementie kwantitatieve PET-studies sterk de voorkeur verdienen, gebaseerd op het onderzoek uit VUmc. Als je het hebt over een bowlingbal die kegels kan omgooien dan heeft de EMA wel momentum....

Maar dan moet er eerst een platform komen om dit soort studies uit te voeren. Ik denk daarom dat de tijd rijp is voor de oprichting van een internationaal netwerk van bekwame -met een streep eronder- universitaire PET-centra die goede zogenaamde '*proof of concept studies*' kunnen doen met relatief grote aantallen patiënten. Deze bekwame PET-centra kunnen dan ook de industrieën adviseren, want aan goed advies ontbreekt het nogal eens. Een mooi begin is het recent door IMI gehonoreerde AMYPAD-project. IMI staat voor Innovative Medicine Initiative en is een gezamenlijke onderneming tussen de Europese Unie en de coöperatie van farmaceutische industrieën EFPIA. IMI stimuleert samenwerking tussen industrieën en universiteiten met als doel om sneller betere en veiligere geneesmiddelen te ontwikkelen. Ik denk dat er groeipotentie zit in dit soort publiek-private samenwerking en dat het samen met de industrie ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen een belangrijk aandachtsgebied van de universitair medische centra moet zijn. Immers bij industrieën ontbreekt geregeld gedetailleerde kennis die bij universiteiten wel aanwezig is. Anderzijds kan de universiteit nog veel leren van de industrie over de valorisatie van wetenschappelijk onderzoek. Hierin past ook de Industry Alliance Office van de VU die een brug slaat tussen beide werelden. Natuurlijke partners voor VUmc in de samenwerking met de industrie zijn het Centrum voor Humaan Geneesmiddelen Onderzoek in Leiden en het Alzheimer Research Center hier niet ver vandaan.

Kwalificatie van wetenschappelijke PET

In hetzelfde issue van het topblad *Nature* waar ik eerder aan refereerde stond nog een ander artikel (11). In de sectie 'News Features' werd verslag gedaan van een onderzoek onder bijna 1600 *Nature* lezers met de vraag of ze gepubliceerde wetenschappelijke resultaten ooit hadden gerepliceerd. Replicatie houdt in dat een andere wetenschapper, gebruik makend van dezelfde methode, dezelfde resultaten vindt en tot dezelfde conclusie komt. Replicatie is een belangrijk kwaliteitskenmerk van wetenschappelijk onderzoek.

Bijna 70 % van de wetenschappers gaf aan dat ze er meer dan eens niet in geslaagd waren om resultaten te repliceren. *Nature*

spreekt zelfs van een replicatie crisis. Kortom, er is een fors probleem met de kwaliteit van veel publicaties. Als oorzaken van deze crisis worden publicatie druk, selectief publiceren, slecht gebruik van statistiek en slechte protocollen genoemd.

Was ik verbaasd? Helemaal niet. Het is erg herkenbaar, ook in Nederland. Ik ben van mening dat de huidige academische wetenschappers veel te veel worden afgerekend op kwantiteit van publicaties in plaats van kwaliteit. Het begint al op de werkvloer. Zo moet een promovendus om te mogen promoveren in Nederland minimaal vier wetenschappelijke artikelen hebben geschreven en de meeste promotoren eisen er vijf. Dat moet in vier jaar want daarna is het geld op. Deze publicatiedruk stimuleert oppervlakkigheid, het stimuleert de 6-jes cultuur, en leidt uiteindelijk tot middelmatige publicaties.

Ik zou er geen problemen mee hebben om een promovendus toe te laten tot promotie met één top-artikel waarin vier jaar werk zit en dat een wezenlijke doorbraak in het veld betekent. Bovendien zou dat de kans dat het gerepliceerd wordt vergroten. Het prachtige stuk over ketamine bij depressie is een mooi voorbeeld. In mijn ogen gaat het er namelijk bij een promotie om dat iemand integer en zelfstandig, gedegen en baanbrekend onderzoek kan uitvoeren, en daar zegt het aantal publicaties maar weinig over. De inhoudelijke lat voor promoties mag dan ook echt wel wat hoger.

Naast het aantal publicaties is het aantal citaties door derden ook een populaire methode om wetenschappers te beoordelen. Echter het aantal citaties is gerelateerd aan hoeveel er gepubliceerd wordt en daarmee dus deels onderhevig aan dezelfde kritiek. Immers, een kritisch artikel dat ingaat tegen de geldende theorieën wordt meestal niet veel geciteerd en daarmee niet vaak geschreven.

Wetenschappers zouden minder moeten publiceren zodat kwalitatief goed werk niet wordt overspoeld door middelmatige publicaties. Waar is er nog tijd om grondig over een probleem na te denken?

'Science is to see what everybody else has seen, and to think what nobody has thought', zei Arthur Schopenhauer (12). Dat is voor mij de essentie van wetenschap.

We publiceren te veel, maar ontdekken te weinig.

Voorbij pet publicaties

... waarbij ik pet als bijvoeglijk naamwoord gebruik...

In mijn opinie is de oplossing voor deze crisis verregaande en transparante samenwerking, op lokaal, regionaal, nationaal en internationaal niveau. Neem het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer waar, ondanks jaren research, nog geen reëel uitzicht is op een effectieve behandeling. In een ideale wereld zouden we het onderzoek naar deze ziekte wereldwijd moeten

coördineren en aansturen.

Dit zou kunnen in de vorm van een online Alzheimerhuis. Ik stel me dan voor dat er in dit digitale huis volledige transparantie is, met inzage in alle stukken, tot labjournalen aan toe. Zo kunnen ook grote klinische studies eenvoudig gecoördineerd worden, waardoor je veel makkelijker kwalitatief goede data in grote aantallen kunt verzamelen.

Wetenschappelijke communicatie vindt in dit digitale Alzheimerhuis plaats door regelmatige webinars. De noodzaak om publicaties te schrijven neemt af, waardoor er uiteindelijk maar een handjevol wetenschappelijke bladen over blijft, of wellicht worden ze helemaal overbodig. Het periodiek digitaal verschijnen van de *'Proceedings of the International house of Alzheimer's Disease Research'* zou prima volstaan, digitaal en voor iedereen zonder kosten toegankelijk. Dit kan dan naar de maatschappij vertaald worden door getrainde wetenschapsjournalisten.

Financiering moet in eerste instantie plaatsvinden door de nationale overheden. Immers, de zorg voor patiënten die lijden aan de ziekte van Alzheimer kost de wereldeconomie op dit moment miljarden per jaar en wordt ook langs die route gefinancierd. Nationale overheden zouden dus gemotiveerd moeten zijn om te investeren in onderzoek dat zal leiden tot vermindering van deze kosten. De deelname van commerciële partijen is essentieel en inkomsten uit gedeelde patenten zou een andere belangrijke financieringsbron voor het Alzheimerhuis kunnen zijn.

Ik ben ervan overtuigd dat een dergelijke aanpak **de** manier is om voldoende collectieve wijsheid en momentum te creëren om chronische ziektes, zoals de ziekte van Alzheimer, aan te pakken. Veel mondiaal opererende bedrijven werken al op deze manier.

Dat dit wel degelijk kan, en ook in de medische wetenschap, is bewezen door de ontcijfering van het menselijk genoom. Dit project werd geïnitieerd door de Amerikaanse overheid in 1990 en door verstrekkende internationale samenwerking kregen ze dit in 2003 ook daadwerkelijk voor elkaar. Dat was en is baanbrekend. De publicatie van het menselijk genoom kende terecht meer dan tweehonderd auteurs. Top-wetenschap heeft vele ouders.

Terug naar de realiteit van vandaag, en voordat u mij voor communist uitmaakt: ik zie om mij heen al veel initiatieven deze kant opgaan. Zo stimuleren meer en meer wetenschapsfinancierders het publiceren in zogenaamde open-access bladen waardoor de resultaten wereldwijd voor iedereen gratis toegankelijk zijn. Verder is samenwerking één van de belangrijkste doelstellingen van de Nationale Wetenschapsagenda: samenwerking gaat de wetenschap voor de komende jaren bepalen.

Een goed voorbeeld van hoe simpel en toch effectief mondiale samenwerking kan zijn, zijn de publicaties van Rik Ossenkoppele (13) en Willemijn Janssen (14) onder leiding van Pieter Jelle Visser, geïnitieerd vanuit VUmc en het Maastrichts Universitair Medisch Centrum. De onderzoekers hebben aan alle onderzoeksgroepen ter wereld met amyloïd PET-data gevraagd of ze hun al gepubliceerde data mochten gebruiken voor een simpele analyse: zit er wel of niet amyloïd in de hersenen? Ze verzamelden data van bijna 1400 patiënten met de ziekte van Alzheimer en ruim 500 patiënten met een andere vorm van dementie. Deze groepen werden vergeleken met een kleine 2000 gezonde controles. Deze studies hebben bewezen dat de kans dat iemand amyloïd in het brein heeft afhankelijk is van diagnose, leeftijd en genotype. Ze horen bij de belangrijkste uitkomsten van het amyloïd PET-onderzoek tot op heden en werden dan ook in het toonaangevende blad *JAMA* gepubliceerd. Wereldwijde samenwerking kan dus wel. Sterker nog, ik durf te stellen: Zonder wereldwijde samenwerking geen top-wetenschap.

Momentum voor samenwerking

Sinds februari 2011 zijn de raden van bestuur van het AMC en VUmc met elkaar in gesprek over mogelijkheden voor een intensievere samenwerking. In het kielzog van deze alliantie is per 1 januari 2016 het onderzoeksinstituut Amsterdam Neuroscience opgericht. Dit instituut verenigt de neuro-research van AMC, UvA, VUmc en VU, en telt 850 neurowetenschappers op drie locaties. Dit samengaan schept fantastische kansen voor verdiepend en divers onderzoek waarbij de moleculaire beeldvorming van de hersenen een belangrijke rol kan spelen. Ik ben blij dat ik daar vanaf het begin bij kan zijn. Collega Jan Booij, neuro-nucleair geneeskundige in het AMC, is in deze een natuurlijke partner en op veel vlakken vullen onze expertise en interesses elkaar perfect aan.

Ik zie het als mijn taak voor de komende jaren om de kennis binnen de Amsterdam Neuroscience te vertalen naar de klinische praktijk, in eerste instantie binnen het dementie-veld, maar ook daarbuiten. Een goed voorbeeld is een recent PET-project dat zich richt op ontsteking in de hersenen bij Multiple Sclerose, met Marloes Hagens als arts-onderzoekster. PET bij MS biedt vele mogelijkheden. Dit geldt overigens ook voor moleculaire beeldvorming bij de ziekte van Parkinson.

De moleculaire beeldvorming binnen de psychiatrie is eveneens een gebied met kansen. Met name in de dwang en stemmingsstoornissen en de verslavingszorg is nog veel werk te doen. Ik ben zeer geïnteresseerd. De samenwerking met de afdeling Psychiatrie van het UMC Utrecht richt zich voornamelijk op psychose-onderzoek en is al jaren uitstekend. Dit heeft eerder deze maand geresulteerd in de promotie van Thalia van der Doef. Ook zij heeft ontsteking van de hersenen bestudeerd, nu bij patiënten met schizofrenie. De komende jaren ga ik met Iris Sommer en Matthijs Bossong verder dit

pad op, gesteund door een NWO TOP- en VENI subsidie. De al bestaande samenwerking tussen de onderzoeksgroepen in VUmc, AMC en UMCU kan hierdoor alleen maar beter worden. Het UMCG in Groningen voegt zich bij dit rijtje met Ronald Boellaard en Janine Doorduyn als frontrunners.

De samenwerking met de afdeling Neuropathologie van VUmc is nog maar pril. Opmerkelijk eigenlijk als je bedenkt dat we met PET vaak neuropathologische kennis in de praktijk brengen. Met andere woorden: PET *is* neuropathologisch onderzoek *in-vivo*. Jeroen Hoozemans en Annemieke Rozemuller zijn centraal voor deze samenwerking. Ik hoop dat de eerste gezamenlijke tau-projecten die we nu starten het begin worden van een hele reeks. Daar kijk ik nou echt naar uit.

Een andere uitdaging van mijn hoogleraarschap is om een brug te slaan naar de basale neurowetenschappen. Bloed-hersen-barrière onderzoek dat verricht wordt in het laboratorium van Elga de Vries sluit perfect aan bij vergelijkbaar PET onderzoek. Het koppelen van het basale tau onderzoek van Wiep Scheper met het humane tau imaging is een logische volgende stap. Ook nieuwe markers voor dementie die in het laboratorium van Charlotte Teunissen worden getest kunnen aanknopingspunten bieden voor spannend nieuw PET-onderzoek.

De afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde van VUmc is ontstaan door het samengaan van de afdeling Nucleaire Geneeskunde en PET-research en de afdeling Radiologie. De term PET-research is in de naamgeving weggefallen en dat is op de werkvloer goed te merken. Van een afdeling waar research centraal stond zijn we een afdeling geworden waar de zorg centraal staat. Enerzijds is dat terecht, want een *Academisch Medisch Centrum* is in eerste instantie een ziekenhuis waar topzorg verleend moet worden. Anderzijds is de reden voor het bestaan van een *Academisch Medisch Centrum* juist het onderzoek.

Ik ben ervan overtuigd dat we in de nabije toekomst een evenwicht kunnen vinden tussen deze twee even belangrijke facetten, waarbij de zorg de research kan versterken en *vice versa*.

In deze nieuwe afdeling werken radiologen en nucleair geneeskundigen steeds intensiever samen. Dit is noodzakelijk door de komst van hybride apparaten, zoals de PET-CT en de PET-MRI, die gezamenlijke interpretatie en verslaglegging noodzakelijk maakt en daardoor uiteindelijk veel betere zorg oplevert. Het is dan ook een terechte en zeer goede ontwikkeling dat beide disciplines in elkaar opgaan. Zo kunnen we medisch specialisten opleiden die zowel de moleculaire, de functionele als de anatomische kennis hebben om goede diagnostiek en research te kunnen doen. De integratie van beide disciplines in VUmc zal een vlucht nemen door het

nieuwe imaging gebouw waar de eerste paal van geslagen is op 10 mei jongstleden.

Naast goede dokters moeten academisch medisch specialisten ook goede wetenschappers opleiden, en daar kun je niet vroeg genoeg mee beginnen. Ik zou dan ook willen pleiten voor een oriënterend college moleculaire beeldvorming van de hersenen in de bachelor fase van de geneeskunde, psychologie en neurowetenschappen opleidingen. De mastercursus 'Functional brain imaging' zal ik blijven ondersteunen. Deze opleiding is in de afgelopen jaren een kweekvijver gebleken voor jong PET-talent. Daarnaast moeten we veel meer wetenschappers opleiden die getraind worden in PET-kwantificatie. Alleen dan kunnen we wereldwijd PET-studies naar een hoger niveau tillen.

Woorden van dank

Allereerst dank ik het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van VU medisch centrum voor het gestelde vertrouwen. Ik ben geïnspireerd door gesprekken die ik heb gehad met de decaan van de faculteit geneeskunde Hans Brug, en de rector magnificus, Vinod Subramaniam. Ik ben op mijn plek op deze universiteit. Arjen Brussaard, directeur van Amsterdam Neuroscience en de Neuroscience Campus Amsterdam, dank ik voor de ondersteuning van de voordracht tot hoogleraar.

Mijn promotoren, Jan van Ree en René Kahn, hebben mij geschoold in het wetenschappelijk onderzoek. Ik dank hen voor de kritische blik die ik tijdens mijn promotie heb ontwikkeld en waar ik tot de dag van vandaag profijt van heb. Beste Jan, je bent al sinds mijn studietijd een mentor voor me. De giften van vandaag gaan naar de Hersenstichting die jij hebt opgericht.

Mijn opleider nucleaire geneeskunde, Jaap Teule, dank ik voor de gedegen opleiding tot nucleair geneeskundige, maar ook voor de vrijheid die hij me gaf om me gedurende mijn opleiding al te bekwamen in de neuroPET in New York. Adriaan Lammertsma ben ik dankbaar voor de introductie in de positron emissie tomografie. Nog steeds ben jij voor mij wetenschappelijk de gouden standaard. Je hebt me besmet met het kwantificatie-virus.

Verder wil ik de voormalige en huidige afdelingshoofden bedanken, Otto Hoekstra en Kees van Kuijk.

Beste Otto, ook jij bent een voorbeeld voor mij als PET-wetenschapper. Je passie voor de moleculaire beeldvorming bij de oncologie is aanstekelijk. Het wordt erg moeilijk om voor jou een waardige opvolger te vinden, maar gelukkig is het nog niet zo ver.

Beste Kees, ik ben onder de indruk hoe je zo'n grote en

diverse afdeling leidt, en nu ook nog de hele divisie erbij. We hebben net een grote reorganisatie achter de rug en dat was geen fijne periode. Zoals in het reorganisatierapport stond is het een uitdaging om PET-research kostendekkend te maken. Ik wil die uitdaging wel aangaan. Dank voor de gelegenheid die ik krijg om deze leerstoel ook daadwerkelijk vorm te geven.

Zonder goed team ben ik niets. De planners, de medisch nucleair werkers, de PET-analisten, de radiochemici, de fysici en de technici dank ik voor de energie die jullie, dag in en dag uit, erin steken om het complexe proces dat PET heet tot een goed einde te brengen. Mijn collega nucleair geneeskundigen dank ik voor de intervisie en voor de vele keren dat ze taken van me over namen, omdat die o-zo belangrijke meeting weer eens niet in mijn agenda stond. Dank daarvoor.

De goede samenwerking met het Alzheimer-centrum staat aan de basis van het succes van het dementie PET-onderzoek in VUmc. Philip Scheltens is hierbij de eerste geweest die de stap naar PET heeft genomen en mij het vertrouwen heeft gegeven een eigen research-lijn op te zetten. Zonder poortspecialist die patiënten aan ons toevertrouwt, geen neuroPET. Dankjewel. Wiesje van der Flier was, en is, essentieel voor de wetenschap die we samen produceren. Dank voor de goede samenwerking. Ik hoop de komende jaren nog veel TOP-promovendi met je af te leveren. Ook wil ik de neurologen van het Alzheimer-centrum bedanken voor het vertrouwen en de vele jaren van plezierige samenwerking.

Mijn ouders dank ik voor de vorming die ze mij hebben gegeven. Eerlijkheid en integriteit stonden bij ons thuis altijd hoog in het vaandel en dat heeft mij gevormd. Eind vorig jaar begon de gezondheid bij jullie beiden ineens te haperen. Ik ben ervan overtuigd dat ook in de nieuwe woonsituatie jullie van het leven kunnen blijven genieten. Ik ga daar in ieder geval mijn best voor doen.

Lieve Sarah, in 1998 noemde ik je een wereldwonder en dat ben je ook echt. De wetenschap is maar een van de vele dingen die ons bindt. Het is geen toeval dat jouw bureau als hoogleraar in het UMCU staat op de plek waar mijn bureau als promovendus eens stond en waar we elkaar ontmoet hebben. Jij bent de vrouw van mijn leven. Samen met onze jongens, Samuel en Ewan, kunnen we de wereld aan.

Ik heb gezegd.

Bibliography

1. Vesalius A. De humani corporis fabrica libri septem, 1543
2. Carlsson A., Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. Science. 1958
3. te Beek ET, de Boer P, Moerland M, et al. In vivo quantification of striatal dopamine D2 receptor occupancy by JNJ-37822681 using [11C]raclopride and positron emission tomography. J Psychopharmacol. 2012;26(8):1128-35

4. Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR, Wooten GF, Welch MJ. A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1984;15(3):217-27
5. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*. 2016;533(7604):481-6
6. Ido T, Wan CN, Casella V, et al. "Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs: 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose". *J Labeled Compounds Radiopharm*. 1978;24:174-83
7. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; feb 23:Epub ahead of print
8. Alzheimer Alois. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde [About a peculiar disease of the cerebral cortex]. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medizin*. 1907;64(1-2):146-8 (German).
9. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19
10. Zhang W, Arteaga J, Cashion DK, et al. A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(3):601-12
11. Editorial: Reality check on reproducibility. *Nature* 533, 437 (26 May 2016)
12. Schopenhauer A: *Daher ist die Aufgabe nicht sowohl zu sehen was noch keiner gesehen hat, als bei Dem was Jeder sieht, zu denken was noch Keiner gedacht hat*. Parerga und Paralipomena, 1851
13. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1939-49
14. Jansen,WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1924-38 

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Er zijn geen contra-indicaties bekend. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo. Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa: omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot een verergering van acute inflammatoire darmziekten. Daarom dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij deze patiënten. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid; *Vaak:* neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; *Soms:* lymfopenie. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 04/2016. **Versie:** april 2016. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

Referenties

1. Mohler JL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. Version 2.2016. NCCN; 2016:1-108.
2. Mottet N, et al. *Guidelines on Prostate Cancer*. EAU; 2016:1-146.
3. SmPC Xofigo® (radium Ra-223 dichloride), 04/2016.



Is het middel erger dan de kwaal?

Toepassing van straling in de medische praktijk

J.B. van de Kamer, MD

Klinisch fysicus, afdeling Radiotherapie Antoni van Leeuwenhoek

Prof. A.A. Lammertsma

Klinisch fysicus, afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde VUmc

P. Sminia, PhD

Radiobioloog, afdeling Radiotherapie VUmc

Onbekend maakt onbemind. Dat zal een belangrijke reden zijn waarom blootstelling aan ioniserende straling met argusogen wordt bekeken. Er is veel bekend over de kwalijke gevolgen van ioniserende straling, niet in de laatste plaats als gevolg van de atoombommen op Japan, nu ruim 70 jaar geleden (1,2). Ook andere incidenten waarbij grote hoeveelheden ioniserende straling zijn vrijgekomen hebben glashelder duidelijk gemaakt dat ioniserende straling iets is om behoedzaam mee om te gaan (3-5).

Maar ook het nut van ioniserende straling in de medische praktijk is ruimschoots bewezen. Voorbeelden zijn het gebruik van röntgenfoto's of CT in de diagnostiek, cardiologisch onderzoek met ¹⁸F-FDG PET en diverse interventies onder röntgengeleiding, zoals het emboliseren van vaten. In met name de radiotherapie en nucleaire geneeskunde wordt dankbaar gebruik gemaakt van straling in de behandeling van kanker en andere ernstige aandoeningen. Artsen die ioniserende straling veelvuldig inzetten voor diagnose of behandeling zijn doorgaans goed bekend met mogelijke schadelijke neveneffecten van hogere doses straling: er bestaan grenzen voor verschillende weefsels en organen. Een relatief lage stralingsdosis kan echter ook kanker induceren, alhoewel de toegenomen kans nagenoeg verwaarloosbaar is ten opzichte van de al bestaande hoge kans op het krijgen van kanker in het algemeen (6). Niettemin, om ioniserende straling veilig en verantwoord te kunnen toepassen is het gebruik ervan terecht streng gereguleerd.

Basiskennis straling

De meeste artsen zijn bekend met effecten van blootstelling van (menselijk) weefsel aan ioniserende straling. Bij specialismen waar veel met ioniserende straling wordt gewerkt, wordt dit onderwerp in de opleiding al uitgebreid behandeld, zowel de eigen blootstelling als die van patiënten. De laatste jaren is het gebruik van straling toegenomen, met name in de cardiologie, vaatchirurgie en orthopedie, en daarmee ook de stralingsbelasting van zowel patiënten

als behandelaars. Genoemde specialisten maken gebruik van ioniserende straling voor beeldvorming, vaak zonder tussenkomst van een radioloog. Naar aanleiding daarvan heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) (7) de Nederlandse Commissie voor Stralingsdosimetrie (NCS) (8) verzocht om, op basis van de bestaande inzichten, een overzicht te maken van de effecten van ioniserende straling bij de mens.

Stralingsbelasting bij de mens

Naast het reguliere diagnostische gebruik wordt medische beeldvorming met ioniserende straling ook toegepast bij medisch onderzoek. Verder worden er continu nieuwe technieken ontwikkeld om steeds specifiekere pathofysiologische processen in beeld te brengen. Uiteraard heeft het onderzoeksteam de verplichting om de stralingsbelasting van de vrijwilliger (zowel gezonde personen als patiënten) zo laag mogelijk te houden (As Low As Reasonably Achievable, ALARA). Tevens dient de stralingsbelasting afgewogen te worden tegen het te verwachten nut van de studie voor het individu en/of de maatschappij, zoals bijvoorbeeld toekomstige patiënten. Uiteindelijk beslist de lokale Medisch Ethische Toetsingscommissie (METc) of de uitkomst van die afweging acceptabel is en daarmee of de studie kan plaatsvinden.

Bij die afweging wordt vooral gebruik gemaakt van rapporten van de International Commission on Radiological Protection (ICRP) (9-11), aangevuld met andere literatuur (12,13). Doordat er geen nationale richtlijn is, zou die afweging door verschillende METc's verschillend kunnen worden geïnterpreteerd. Daarom heeft de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) (14) het veld verzocht om met concrete richtlijnen te komen die helpen bij de afweging tussen nut en risico, ter ondersteuning van de METc's. Dit verzoek werd opgepakt door de "Werkgroep Stralingsnormen Medisch Onderzoek" van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) (15).

NCS rapport

In augustus 2014 is een subcommissie van de NCS¹ van start gegaan met de opdracht van VWS. Vrijwel gelijktijdig werd de werkgroep van de NVNG² ingesteld om te werken aan een nationale richtlijn voor stralingsnormen bij medisch onderzoek. Om duplicatie te voorkomen en om een breed draagvlak te creëren heeft de werkgroep van de NVNG in december 2014 contact gezocht met de NCS subcommissie en werd besloten het CCMO verzoek gezamenlijk aan te pakken.

Dit resulteerde in mei 2016 in NCS rapport 26, getiteld "Human Exposure to Ionising Radiation for Clinical and Research Purposes: Radiation Dose & Risk Estimates". Voorpublicaties van dit rapport zijn besproken met VWS en de CCMO, en voorgelegd aan de NVNG, alle ondersteunende Wetenschappelijke Verenigingen van de NCS, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en anderen. Het rapport is te downloaden van de website van de NCS (8).

Dit Engelstalige rapport geeft inzicht in de risico's van ioniserende straling en is een praktisch hulpmiddel bij het maken van ethische afwegingen bij wetenschappelijk onderzoek met vrijwilligers. Grofweg blijkt dat weefseffecten zoals tijdelijk haarverlies (> 4000 mGy) of tijdelijke steriliteit (> 100 mGy) pas optreden bij doses van meer dan 100 mSv (tabel 1) (8). Onderzoek waarbij de dosis 100 mSv of meer bedraagt is echter zeer uitzonderlijk en kan ook alleen onder zeer stringente voorwaarden plaatsvinden. De meeste onderzoeken met CT, PET en SPECT geven een stralingsbelasting lager dan 10 mSv.

In het rapport is voor verschillende dosisniveaus zo concreet mogelijk aangegeven wat het nut moet zijn in relatie tot de bijbehorende risico's voor de vrijwilliger. Zo kan een experiment met een 40-jarige vrijwilliger waarbij de te verwachten blootstelling ongeveer 5 mSv bedraagt rechtvaardig zijn als het nut hoog genoeg is, dat wil zeggen 'het vergaren van kennis die direct gerelateerd is aan het voorkomen of genezen van ziekte'. Dat zijn bijvoorbeeld mechanistische studies om te bestuderen of, en in welke mate, een bepaald radioactief gelabeld farmacon aangrijpt op een receptor. Uitvoering van een dergelijke studie in vrijwilligers is alleen verantwoord indien er een duidelijke rationale bestaat op basis van bijvoorbeeld preklinisch onderzoek. Andere voorbeelden zijn studies waarbij herhaaldelijk PET/CT scans of bijvoorbeeld 4D CT scans worden gemaakt om het verloop van een bepaalde ziekte te vervolgen. Voor dergelijke studies, maar ook voor studies met een lagere dosis, moet een klinisch fysicus beoordelen of de dosis voldoende geoptimaliseerd is en of de studie adequaat is opgezet.

Omdat de gevolgen van blootstelling afhangen van geslacht en leeftijd, geeft het rapport een conversietabel (tabel 2) (8) met als basis de 'standaard vrijwilliger', een man van rond de 35 jaar. Uiteraard spelen ook andere praktische overwegingen een rol, zoals bijvoorbeeld de levensverwachting van patiënten die als vrijwilliger aan studies meedoen of de blootstelling ten gevolge van een radiotherapiebehandeling (16).

De risico's van straling

Gezien de relatief lage stralingsbelasting van patiënten en vrijwilligers, doorgaans ver onder de tolerantiedosis van lichaamsweefsels en organen, is de kans op weefselschade nihil. Het risico op kankerinductie is echter ook aanwezig na blootstelling aan lage stralingsdoses. Hoe groot zijn die risico's nu? Zoals gesteld zijn die risico's gespecificeerd per leeftijdsgroep en geslacht maar de onderliggende data vertonen een grote spreiding. De getallen die in het rapport worden genoemd moeten daarom met grote zorgvuldigheid worden gehanteerd. Ze kunnen gebruikt worden als indicatie, niet als grenswaarden. Bovendien moeten ze in het perspectief worden geplaatst van de kans op het krijgen van kanker in het algemeen. Als voorbeeld nemen we een gezonde mannelijke vrijwilliger van 35 jaar die aan een medisch-wetenschappelijke studie meedoet waarbij hij blootgesteld wordt aan 10 mSv. Het basisrisico om voor zijn 75ste de diagnose kanker te krijgen is 30.48% (6). Het additionele risico hierop is 0.0512% (tabel 2 in NCS rapport 26) (8), waardoor het totale risico op de diagnose stijgt van 30.48% naar 30.53%. Deze toename is niet verwaarloosbaar, wel klein ten opzichte van het basisrisico. Overigens is het basisrisico voor deze man om voor zijn 75ste te sterven aan kanker 13.61%.

De risico's van het achterwege laten van straling

Wat zijn de risico's van het achterwege laten van straling bij medisch-wetenschappelijke studies? Dat is in zijn algemeenheid een veel lastiger te beantwoorden vraag. Een aantal diagnostische en therapeutische toepassingen van ioniserende straling is ooit ontwikkeld en klinisch toegepast zonder kennis van de mogelijke schadelijke effecten. Een bekend voorbeeld hiervan is de hoge incidentie van kanker bij de eerste generatie radiologen (17,18). Helaas was het in de eerste helft van de 20ste eeuw moeilijk, zo niet onmogelijk, om een weloverwogen afweging te maken. Tegenwoordig is er gedetailleerde kennis van de effecten van ioniserende straling en zijn de zaken rondom mensgebonden onderzoek veel beter geregeld. Dit geeft de mogelijkheid en tevens de plicht om hier zorgvuldig mee om te gaan.

¹Leden subcommissie NCS: Marloes de Fluiter-Zeeman, Klaas Franken, Marcel Greuter, Frank de Lange, Adriaan Lammertsma, Peter Sminia, Aart Spilt, Alie Vegter, Marcel Wiegman, Jeroen van de Kamer

²Leden werkgroep NVNG: Jan Booij, Otto Hoekstra, Adriaan Lammertsma, Jan Pruijm, Eric Visser


Wat zouden we missen als we nu stoppen met medisch-wetenschappelijk onderzoek met ioniserende straling? Sinds kort is het mogelijk om met specifieke radioactieve tracers eiwitstapeling bij de ziekte van Alzheimer te kwantificeren, hetgeen met name belangrijk wordt zodra er een doelmatige therapie tegen Alzheimer beschikbaar komt. Verder worden er steeds meer minimaal-invasieve chirurgische technieken ontwikkeld die onder doorlichting plaatsvinden. Zo zijn er meer voorbeelden van de nuttige toepassing van straling. Met het achterwege laten van onderzoek met vrijwilligers vanwege de straling riskeren we stagnatie van medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Het middel en de kwaal

Het onderkennen van de mogelijk nadelige effecten van ioniserende straling is essentieel voor het veilig gebruik ervan in de medische wetenschap. Dit mag echter niet leiden tot ongenueanceerde angst die belangrijke ontwikkelingen in diagnostiek en therapie zouden kunnen belemmeren. In dat geval zou de angst voor het middel erger zijn dan de kwaal.

j.vd.kamer@nki.nl

Referenties

- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res.* 2012;177:229-43. Erratum in: *Radiat Res.* 2013;179:e40-1
- Ozasa K. Epidemiological research on radiation-induced cancer in atomic bomb survivors. *J Radiat Res.* 2016 Mar 13. pii: rrw005
- Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet.* 2015;386:469-78
- The Fukushima Daiichi accident. International Atomic Energy Agency report 2015. Vienna, Austria, ISBN 978-92-0-107015-9
- Beresford NA, Fesenko S, Konoplev A, et al. Thirty years after the Chernobyl accident: What lessons have we learnt? *Review. J Environ Radioact.* 2016;157:77-89
- <http://www.cijfersoverkanker.nl>
- <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport>
- <http://www.stralingsdosimetrie.nl> Human Exposure to Ionising Radiation for Clinical and Research Purposes: Radiation Dose & Risk Estimates. NCS report 26, 2016
- Radiological Protection in Biomedical Research. ICRP Publication 62. *Ann. ICRP* 22 (3), 1992
- The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2-4), 2007
- ICRP Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. *Ann. ICRP* 41(1-2), 2012
- Code of Practice for the Exposure of Humans to Ionizing Radiation for Research Purposes. Radiation Protection Series Publication No. 8, Australian Government and Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency, ISBN 0-9752133-6-9, 2005
- Wall BF, Haylock R, Jansen JTM, et al. Radiation Risks from Medical X-ray Examinations as a Function of Age and Sex of the Patient. Health Protection Agency report CRCE-028, 2011
- <http://ccmo.nl>
- <http://www.nvng.nl>
- Suit H, Goldberg S, Niemierko A, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007 Jan;167(1):12-42. Erratum in: *Radiat Res.* 2007;167:748
- Brenner DJ, Hall EJ. Mortality patterns in British and US radiologists: what can we really conclude? *Br J Radiol.* 2003;76:1-2
- Linet MS, Kim KP, Miller DL, Kleinerman RA, Simon SL, Berrington de Gonzalez A. Historical review of occupational exposures and cancer risks in medical radiation workers. *Review. Radiat Res.* 2010;174:793-808 

Melanoma Guideline 2016, modular revision 2.1

A.H. Brouwers, MD, PhD¹; Prof. O.S. Hoekstra, MD²

Departments of ¹Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen and ²Radiology and Nuclear Medicine, VU University Medical Centre, Amsterdam

Introduction

The Dutch 2.0 Melanoma Guideline published in 2012, has been modularly revised from 2014 until 2016, and was recently published (1). In this article we will discuss the primary reasons for partial revision of the previous guideline 2.0, we will address the topics that were modularly revised and clarify how they were (partly) incorporated into the new version of the guideline. We will conclude with a few remarks on how the guideline will be updated in the future.

Melanoma Guideline 2.1

The full text of modular revision of the guideline can be found on the internet, including all references used, and additional argumentation, and methodology (1). Also, a short Dutch version on the newly revised guideline will be published shortly in 'Nederlands Tijdschrift voor Oncologie' (2). Furthermore, an abstract of the revised topics in English on the Oncoline website is expected this autumn. A separate one-page extraction of the completely updated guideline ('zakkaartje') can already be found on the internet: <https://shop.iknl.nl/shop/samenvattingskaart-richtlijn-melanoom/54923>.

Motivation

Shortly after publication of the 2.0 Melanoma Guideline end 2012, several scientific societies asked for a revision because of various reasons, including our own Dutch Society of Nuclear Medicine. As a society we did not acknowledge the 2.0 version because we had not been involved in the development of this guideline and did not fully agree with the content. Especially on the topic of the role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the management of advanced stage melanoma patients. In this regard, the Dutch Society for Radiology had not been involved either. The Dutch Society for Pathology regretted that the organization and method of (BRAF) mutation analyses were not addressed. Therefore, these societies, under the guidance of the Netherlands Comprehensive Cancer Organization (NCCO or 'IKLN'), applied for so-called SKMS (Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten) funding to perform a modular revision of the guideline for these topics. Also, the NCCO decided to sponsor a cost-effectiveness analysis based on the OMSPECT data published by Bastiaannet et al, a Dutch multi-centre study investigating the accuracy and clinical impact of ¹⁸F-FDG PET versus contrast enhanced (ce)CT for staging melanoma patients with palpable lymph node metastases (3). Along the process, also other societies and the patient association 'Stichting Melanoom – Leven met Kankerbeweging' joined the working group to revise the guideline, which was coordinated by the

NCCO. The patient association was keen on an updated follow-up scheme, including more imaging if proven advantageous, for patients that had been initially treated for advanced melanoma. The Dutch society for Internal Medicine joined in because until then there was no information in the guideline on the use of (expensive) ipilimumab, that became available as first line treatment for metastatic melanoma in 2014. Finally, the Dutch Society of Surgery wanted to update the guideline about the role of the sentinel node procedure, based on the publication of Morton et al, that became available in February 2014 (4). So, the working group started in 2014 with representatives of all these bodies (1, appendix page 101).

Modular revisions 2014-2016

The working group addressed the following six key issues:

1. Which imaging method is best for the detection of metastases in patients with primary, or in follow-up for advanced melanoma (stage III-IV)?
2. Cost-effectiveness (scenario analysis): is ¹⁸F-FDG-PET/low dose (ld)CT combined with a (ce)CT cost-effective in regard to the percentage of patients that is being upstaged from stage III to IV, and in regard to the percentage of changes in patient management?
3. Which diagnostic test (laboratory and/or imaging) results in the most accurate detection of metastatic disease in the follow-up of patients with stage IIIB-IV disease?
4. What is the right moment and method to perform (BRAF) mutational molecular tests in patients with inoperable stage III-IV melanoma, in pathology laboratories?
5. What is the role of ipilimumab as first line treatment for stage IV melanoma patients?
6. What is the effect of the sentinel node procedure on survival, when, if positive at pathology, immediately followed by a lymphadenectomy compared to nodal observation for patients with a newly diagnosed melanoma with Breslow thickness $\leq 4,0$ mm?

For three key questions (1, 3 and 6) systematic literature searches were performed, resulting in systematic literature reviews. For question 4 a consensus-based approach was chosen. The working group decided not to publish the concept modules for the topics 2 and 5, due to the rapid developments in the area of systemic therapy for melanoma in recent years (at the time the concept texts for the modular revision had passed the scientific societies, the content of these two modules were already outdated). Therefore, these two modules will not further be discussed in this article. Of the remaining four issues, the

most important changes compared to the previous guideline and the 2016 recommendations will be given per topic.

1. Best imaging method for detection of metastatic disease, stage III-IV

In 2012 the guideline advised not to perform whole body imaging in search for systemic disease for primary melanoma stage I-IIIa. This issue was not revised, thus this recommendation is still valid. However, for primary melanoma stage IIIB-IV the 2012 guideline recommended to further stage these patients preferable with CT only, and it stated that ^{18}F -FDG PET or ^{18}F -FDG PET/CT in most cases had no added value. The key issue for the 2016 revised guideline was slightly differently phrased, not only including advanced stage primary melanoma patients, but also patients that had already been treated in this stage and were in follow-up. Since the former guideline had been primarily based on, in the meantime outdated, ^{18}F -FDG PET literature based on first generation PET cameras, we now performed a systematic literature search from 2009 until June 2014, yielding more studies using PET/CT rather than PET only scanners. Three whole body techniques were investigated: ^{18}F -FDG PET/IdCT, ceCT, MRI, and also combinations of these techniques as described in the articles. Most studies compared ^{18}F -FDG PET to ceCT, but were hard to be weighed against one another, because of differences in methodology. Most were also based on small patient numbers. However, all studies taken together, ^{18}F -FDG PET combined with ceCT showed a clear trend towards having the highest accuracy for the detection of metastases. Lesion-based, ^{18}F -FDG PET/IdCT performed better for the detection of subcutaneous and bone metastases, whereas ceCT performed better in the detection of (small) lung metastases. There were only few (and small) studies on ^{18}F -FDG PET/CT versus whole body MRI with conflicting results. Finally, the 2012 guideline stated that ^{18}F -FDG PET/CT was not conveniently available in The Netherlands, which is no longer the case in 2016. The additional considerations ('Overige overwegingen') comprise several issues that were not phrased as key questions, and thus a systematic literature search was not performed for these issues. One of these topics is about changes in patient management based on these imaging techniques. Several ^{18}F -FDG PET/CT versus ceCT studies that were identified while addressing the key question also touched upon this topic (for details see guideline). Again, these studies were heterogeneous and varied in methodology. In general, the clinical impact of a whole body technique (e.g. ^{18}F -FDG PET/IdCT) is inversely related to the imaging (e.g. ceCT + MRI brain) performed prior to the imaging technique that is being investigated. It appears that clinical impact for ^{18}F -FDG PET/CT is highest for melanoma patients planned for surgery with curative intent, due to upstaging to stage IV by ^{18}F -FDG PET/CT. The scenario analysis based on the results of the OMSPECT Dutch study (3) showed that the combination of ^{18}F -FDG PET/IdCT + ceCT is most accurate for staging, with the highest number of patients correctly upstaged from stage III to IV at the lowest false positivity and - negativity rates.

Another topic that is touched in the considerations is whether or not, and how to scan the brain in advanced stage melanoma

patients. For the latter, the guideline refers to the Dutch guideline 'Brain metastases' (5). Although stage III melanoma patients rarely become stage IV patients based on brain metastases only, nowadays it is more clinically relevant to be accurately informed about the status of the brain. E.g. new brain radiotherapy techniques have become available, and in case of systemic treatment the presence or absence of brain lesions may result in a different therapeutic choice.

Based on the conclusions from the key question and the additional considerations, the 2016 melanoma guideline states the following recommendations in respect to staging patients with stage IIIB-C or IV melanoma: it is advised to perform both a ^{18}F -FDG PET/IdCT + ceCT for most accurate staging. And the working group is of the opinion that in these cases it is too early to use MRI whole body techniques.

3. Diagnostic tests (laboratory or imaging) for best detection of metastases in follow-up stage IIIB-IV

This key question had not been addressed in the 2012 guideline. The idea behind this question is the observation that the new systemic treatments for metastatic melanoma seem to induce especially durable remissions in patients with small tumour burden, low lactate dehydrogenase (LDH), and no brain metastases. Early detection of metastatic disease is only useful when this leads to a better prognosis for patients. With the introduction of the new systemic treatments, this may be the case for a subset of patients. However, a randomised controlled trial for patients in follow-up for advanced melanoma between intensive screening and only history and physical examination, will probably never be performed. Therefore, also strongly supported by the patient association, the working group investigated which diagnostic tests, laboratory (especially S100 calcium-binding protein (S-100B)) and/or imaging (^{18}F -FDG PET/IdCT and/or ceCT), is the most accurate for the detection of new metastatic disease during follow-up.

A systematic literature search was performed between 2009 and June 2014. Only a couple of observational studies investigating the role of S-100B in combination with imaging (^{18}F -FDG PET/IdCT ± ceCT) could be identified. The studies contained a mix of symptomatic and asymptomatic patients in follow-up after primary melanoma. Based on the combined results of these studies, it can be postulated that an asymptomatic patient with elevated S100B has a chance of 50-70% to have metastatic disease. This probability increases to 90-96% after a subsequent positive ^{18}F -FDG PET/IdCT, whereas it decreases to 5-11% in case of a negative ^{18}F -FDG PET/IdCT. Also, there again seems to be a slight advantage in the detection of metastases when using the combination of ^{18}F -FDG PET/IdCT + ceCT.

In the additional considerations other aspects of screening are being addressed, such as the timing and frequency of screening test(s), the chances of finding recurrent disease (based on tumour stage at presentation and time period elapsed since then), increasing uncertainty for both patient and treating physician in case of false positive findings, possibly also leading to extra diagnostic tests (generating more costs and possible

uncertainties), and the draw-backs of the S-100B test itself. Thus, based on the conclusions from the key question and the additional considerations, the 2016 melanoma guideline states the following recommendations on the issue which diagnostic tests best detect metastatic disease: the working group is of the opinion that for patients who have been treated with curative intent for stage III-IV melanoma, screening for recurrent disease should be considered in case these patients are candidates for further treatment (such as immunotherapy) and that for such screening serial S-100B values can be applied, only followed by ¹⁸F-FDG PET/IdCT + ceCT when treatable recurrence is suspected.

4. (BRAF) mutational molecular tests: when and how to be performed

This question was not addressed using evidence based methodology, because it also dealt with the organization of this part of care. Instead, the text was written consensus-based by the molecular pathologists. It resulted in a (long) list of recommendations in the 2016 version of the guideline (1). The most important ones are: the working group advises that a BRAF mutational analysis (BRAF-test) is only then performed when BRAF-inhibitors are a treatment option. In current patient care, this applies for stage IV patients, and patients with stage III melanoma who are (almost) not operable. Performing a BRAF-test is only advised in case of primary melanoma of the skin, and in selected cases in primary mucosal melanoma. The BRAF-test should preferably be performed on a recent tissue melanoma sample, or on a lesion that is still present. And it is desirable that the result of the test is provided by the performing laboratory no later than five days after having received the tumour tissue sample.

6. Effect of sentinel node procedure on survival, when the sentinel node is positive, immediately followed by a lymphadenectomy versus nodal observation for patients with a newly diagnosed melanoma with Breslow thickness $\leq 4,0$ mm

This topic had also been addressed in the previous version of the guideline. For the current revision, the key question was slightly differently formulated than in 2012: what is the effect of the sentinel lymph node procedure for patients with a newly diagnosed melanoma (Breslow ≥ 1 mm) on the (disease free) survival compared to a wait-and-see policy. In the previous version 2.0 the recommendations were as follows: it is advised to perform a sentinel lymph node procedure in patients with melanoma stage IB and higher for optimal staging and prognostication (and it was not advised to perform this procedure in stage IA patients). The 2012 working group found the benefit of a completing lymph node dissection in patients with small (≤ 0.1 mm) or subcapsular sentinel node metastases doubtful. In the current version 2.1 the first recommendations are not changed (about staging and prognosticating stage IB and higher, and not to perform a sentinel lymph node procedure in stage IA). However, the other recommendation was replaced by: in case of positive sentinel lymph node it is advised to extensively discuss with the patient both the advantages and disadvantages of performing a

subsequent completing lymph node dissection.


This change in recommendation is based on the inclusion into the extended literature search (from 2011 up to beginning of 2014), of the 2014 New England Journal of Medicine article by Morton et al. (MLST-I trial) in the current guideline version (4). In this large multi-centre study more than 2000 patients were randomised prospectively after having been diagnosed with a positive sentinel lymph node, between an immediately performed completing lymph node dissection or 'nodal observation' with a lymph node dissection at the moment of recurrent nodal disease. Based on the patients with intermediate thickness (1.20 – 3.50 mm, n=1270) primary melanomas, in a subset analysis the authors found a significant better 10-year rate of distant disease-free survival, and significant better 10-year rate of melanoma-specific survival for the patients who had been randomised for the arm with immediate lymphadenectomy after a positive sentinel lymph node. However, they could not detect a difference in the 10-year melanoma-specific survival rate between the two groups in the overall study population. Therefore, in this current version of the guideline the recommendation is still that the sentinel lymph node procedure is a diagnostic and prognostic tool, and not a therapeutic one. However, it is anticipated in the additional considerations that the results of the awaited MSLT-II trial may have a more definite answer on the question whether the immediate performance of a completing lymphadenectomy will have a positive effect on overall survival in (a sub-set of) patients with a positive sentinel lymph node (6).

Future plans

The working group for this modular revision of the melanoma guideline underscores the importance for having continuous and accurate revisions of this guideline. The Dutch Tumor Focus Group (TFG) Melanoma is currently involved in setting up a 'maintenance' plan for the Melanoma Guideline in close collaboration with all scientific societies involved.

a.h.brouwers@umcg.nl

References

1. Guideline Melanoma 2016, modular revision 2.1. www.oncoline.nl/melanoom and www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/melanoom
2. Ebben CWJ, and Brouwers AH. Richtlijn Melanoom, modulaire revisie 2016. *Ned Tijdschr Oncol.* 2016;13:218-20
3. Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, et al. Prospective Comparison of [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography in Patients With Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases: Diagnostic Accuracy and Impact on Treatment. *J Clin Oncol.* 2009;27:4774-805
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370:599-609
5. Guideline Brain Metastases 2011, version 3.0. www.oncoline.nl/hersenenmetastasen
6. MSLT-II trial. www.clinicaltrials.gov/NCT00297895 



C.M. van Rij, PharmD, PhD

24 juni 2016
Radboud Universiteit,
Nijmegen

Promotores:
Prof. O.C. Boerman
Prof. W.J.G. Oyen, MD

(Pre)targeting of prostate cancer

Background

Prostate cancer (PC) has the highest prevalence of all cancers among men, and is responsible for 22% of all newly diagnosed cancers in the Netherlands (1). The risk of developing PC before the age of 80 in the Western world is 10%. Although non-metastasised PC has a very good prognosis, PC still is the second leading cause of cancer-related death for men in the Western world (6%). When detected early, when the disease is still localised only in the prostate gland itself, the 5-year survival rate is nearly 99%. However, once the cancer has spread beyond the prostate gland, survival rates drop dramatically (2). This thesis highlights the need for sensitive diagnostic and effective therapeutic methods for PC.

Monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies (mAbs) are antibodies that bind to one particular epitope of the target antigen. The huge advantage of this class of pharmaceuticals is its specificity. Next to the regular therapeutic use of mAbs, they can be radiolabelled to visualise the target cells by means of immuno-PET or immuno-SPECT. When labelled with α or β -emitting radionuclides, these mAbs may also be used in radioimmunotherapy (RIT). However, there are several drawbacks to the use of mAbs in radioimmunotherapy and -therapy. Due to their long circulatory half-lives, lesions can only be depicted several days after injection when the radiolabelled antibody has cleared from the background tissues. Furthermore, in radioimmunotherapy, the long circulatory half-life of mAbs causes relatively high radiation doses to well-perfused tissues such as liver, spleen and bone marrow, resulting in clinically relevant myelotoxicity limiting the activity dose that can be administered safely.

Pretargeting

To avoid delayed imaging and toxicity, pretargeting can be applied. In pretargeting, tumours are targeted by a non-radiolabelled bispecific antibody (bsAb). After the unbound bsAb has cleared from the circulation, a radiolabelled hapten peptide that is recognised by the bsAb is administered. The radiolabelled peptide then rapidly accumulates in the tumour or quickly clears from the circulation. For pretargeting of human prostate cancer, the bsAb TF12

was developed, based on the monoclonal antibody hRS7 in combination with an anti-HSG mAb (3). hRS7 is a humanised IgG1 monoclonal antibody directed against TROP-2, which is overexpressed in prostate cancer as well as in carcinomas of the lung, bladder, breast, cervix, ovary, stomach and pancreas (4). The studies described in this thesis aimed to provide proof-of-concept for pretargeting of prostate cancer, using TF12 together with the di-HSG-hapten peptide IMP288.

First, the possible internalising properties of the bsAb TF12 were investigated *in vitro* and *in vivo*, to determine whether its internalising properties would limit its application in pretargeting. In theory, internalisation of a bsAb might hamper subsequent binding of the radiolabelled hapten peptide to the bsAb, since it is no longer available on the cell surface to trap the di-HSG hapten peptide IMP288. We showed that TF12 indeed was slowly internalised by the target cell after binding to the TROP-2 antigen, but a substantial fraction remained accessible on the tumour cell surface. Approximately 60% of the TF12 remained available at the cell membrane after 24 hours, leaving sufficient amounts of TF12 available to capture the hapten peptide (5).

Next, the dose of the pretargeting agent TF12 and the hapten peptide IMP288 were optimised in a nude mouse human tumour model. In addition, the effect of the length of the time interval between administration of the two agents on tumour targeting was studied in detail. The optimal interval between TF12 and IMP288 was determined to be 16 hours, while the optimal dose of TF12 was 2.5 nmol and 0.1 nmol for IMP288. Under these optimised conditions, the potential of pretargeted radioimmunotherapy with TF12 in combination with radiolabelled IMP288 was assessed. Pretargeted immuno-PET with TF12 and ^{68}Ga -labelled IMP288 visualised the PC3 tumours in the mouse model within one hour, indicating this may be an efficient imaging method for PC (6).

The potential for imaging small metastatic prostate cancer lesions with pretargeted immuno-PET was assessed in mice with intraperitoneally growing PC3 tumours, using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) as a reference imaging method. Tumours as small as 5 mm³ could be clearly visualised with

pretargeted immuno-PET with high tumour-to-blood ratios (figure). Tumour-to-blood ratios for FDG were significantly lower, together with decreased tumour visualisation due to physiologic FDG uptake in the intestines (7).

Furthermore, the potential of Pretargeted Radioimmunotherapy (PRIT) for the treatment of prostate cancer was explored in mice with subcutaneous PC3 tumours. PRIT with one, two or three cycles of TF12/¹⁷⁷Lu-IMP288, using a high activity dose (41 MBq/mouse/cycle), was compared to RIT with the directly labelled anti-TROP-2 mAb ¹⁷⁷Lu-hRS7 (11 MBq). Three cycles of PRIT was significantly more efficacious than one or two cycles of PRIT, but was accompanied with significantly more haematological toxicity. This toxicity was similar to the haematological toxicity seen in RIT with ¹⁷⁷Lu-hRS7; RIT was at least as effective as three cycles of PRIT (8).

The studies described in this thesis demonstrate the potential of pretargeted radionuclide imaging and therapy of TROP-2 expressing cancers. Clinical studies are warranted to determine the value of pretargeted immuno-PET in patients. In view of the rapidly emerging use of radiolabelled PSMA ligands in imaging and therapy of prostate cancer, other TROP-2 expressing cancers may be potential targets for future research, such as triple negative breast cancer, pancreatic cancer or gastric cancer.

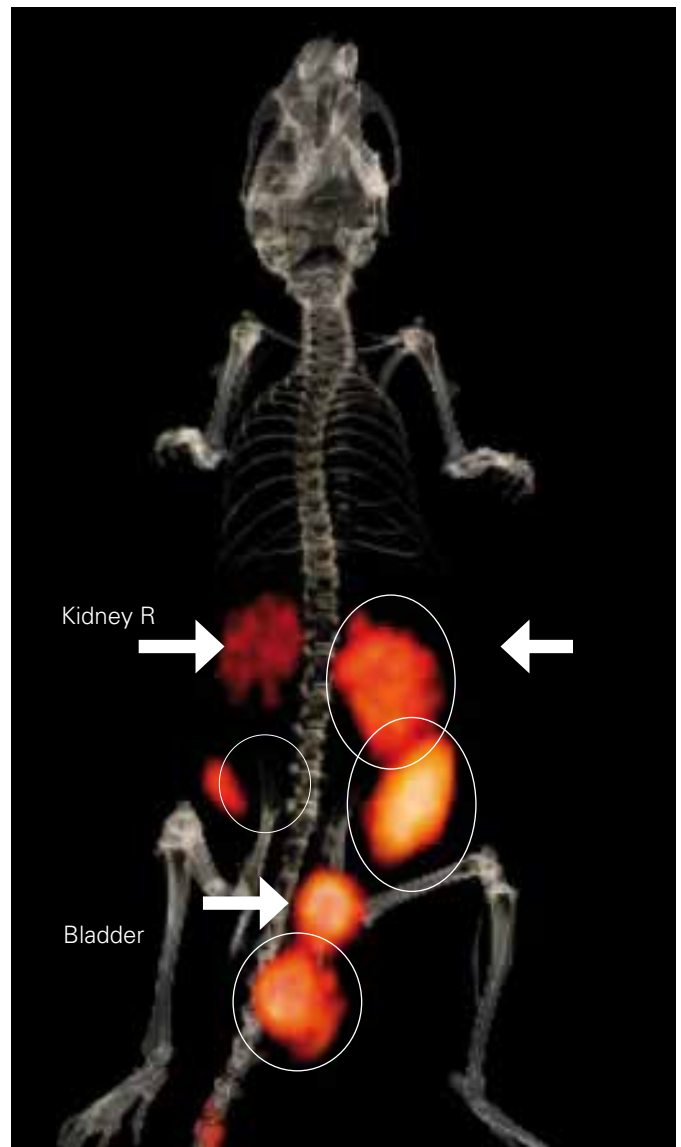
Acknowledgements

The work was supported by the Dutch Cancer Society (KWF Kankerbestrijding, grant KUN-2010-0480)

katja.vanrij@radboudumc.nl

References

1. IKNL. Landelijke Richtlijn Prostaatacarcinoom. 2014 04-16 [cited 2015 03-20]; Available from: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=37145&richtlijn_id=934&tab=1
2. NIH. SEER Stat Fact Sheets: Prostate Cancer. Surveillance, Epidemiology and End Results program 2014 [cited 2015 03-20]; Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
3. Rossi E.A, Goldenberg DM, Cardillo TM, McBride WJ, et al. Tethered multifunctional structures of defined composition made by the dock and lock method for use in cancer targeting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(18):6841-6
4. Basu A., Goldenberg DM, Stein R. The epithelial/carcinoma antigen EGP-1, recognized by monoclonal antibody RS7-3G11, is phosphorylated on serine 303. *Int J Cancer*. 1995;62(4):472-9
5. Sharkey RM, Rij CM van, Karacay H, et al. A new Tri-Fab bispecific antibody for pretargeting TROP-2 expressing epithelial cancers. *J Nucl Med*. 2012;53(10):1625-32
6. Rij CM van, Lütje S, Frielink C, et al. Pretargeted immuno-PET and radioimmunotherapy of prostate cancer using an anti-TROP-2 x anti-HSG bispecific antibody. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):137-83
7. Rij CM van, Frielink C, Goldenberg DM, et al. Pretargeted immunoPET of prostate cancer with an anti-TROP-2 x anti-HSG bispecific antibody in mice with PC3 xenografts. *Mol Imaging Biol*. 2015;17:94-101
8. Rij CM van, Frielink C, Goldenberg DM, et al. Pretargeted radioimmunotherapy of prostate cancer with an anti-TROP-2 x anti-HSG bispecific antibody and a ¹⁷⁷Lu-labelled peptide. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014;29(8):323-9



Anterior 3D volume-rendering projection of a micro-PET/CT scan of a BALB/c nude mouse with intraperitoneally growing PC3 tumours, following injection of TF12 and ⁶⁸Ga-IMP288 (0.1 nmol, 5 MBq), acquired one hour after injection of the radiolabelled hapten peptide. The location of the intraperitoneal tumours is indicated by the white circles, arrows indicate kidneys and bladder.

PET/CT of a rare pulmonary malignancy: pulmonary mucinous cystadenocarcinoma

S.Q. Kol, MD¹; R.J.J. Knol, MD, PhD²; M. Wondergem, MD²; F.M. van der Zant, MD, PhD²

Departments of ¹Radiology and ²Nuclear Medicine, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, The Netherlands

Abstract

Kol SQ, Knol RJJ, Wondergem M, van der Zant FM. PET/CT of a rare pulmonary malignancy: pulmonary mucinous cystadenocarcinoma. A 52-year-old female with haemoptysis resulting from an active bleeding in a mass in the left upper lobe, was referred for ¹⁸F-FDG PET/CT. On PET/CT, the mass showed only mild FDG uptake in the wall of the lesion. Following a partial resection of the left upper lobe, the pathologist revealed a pulmonary mucinous cystadenocarcinoma, an extremely rare mucin-producing malignancy originating in the lung. Patients with these tumours are typically asymptomatic however symptoms can include infection, chest pain, dyspnoea, and haemoptysis. Due to their slow progression rate and a tumour composition of small amounts of malignant cells combined with large amounts of mucin, these processes are considered to be low-grade malignant tumours. Preoperative diagnosis may be difficult and the prognosis is disputed as this type of tumour has been scarcely reported in literature.

Tijdschr Nucl Geneesk 2016; 38(3):1593-1595

Case report

A 52-year-old non-smoking female patient with symptoms of haemoptysis was referred in 2014 to the emergency department of our hospital for therapy of an active bleeding, which was diagnosed with computed tomography (CT) in the referring hospital. The focus of bleeding was localised in a pre-existent lesion in the left upper lobe, which had been presumed to be a rest abnormality from a previous empyema that was treated with drainage and antibiotics in 2001. The lesion was documented repeatedly on several chest X-rays since then. The medical history of the patient also included a former incidence of haemoptysis in 2007 for which she did not seek medical attention, as well as pneumonia in 2010. The contrast enhanced CT showed a heterogenic mass in the soft tissue window, measuring up to 9 cm in its greatest dimension on coronal images (figure 1). The mass showed well defined margins and a hypodense area (26 Hounsfield units) but also a central hyperdense area that was interpreted as an active bleeding. No enlarged hilar or mediastinal lymph nodes were present on the initial CT scan. Tranexamic acid (Cyklokapron®) was started and the patient's haemoptysis

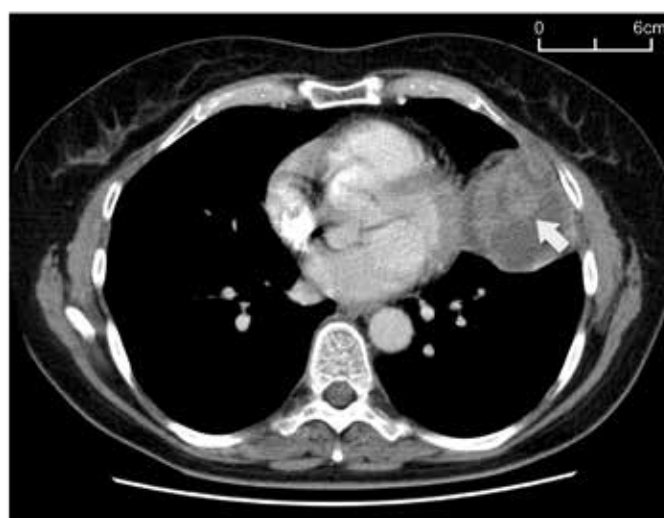


Figure 1. Axial slice of the contrast enhanced computed tomography (CT) displaying the mass in the left upper lobe. The inhomogeneous mass, 9 cm in its greatest dimension (in coronal plane), shows a central irregular contrast enhanced area, which was interpreted as an active bleeding (arrow).

resolved quickly while haemoglobin values remained stable. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) revealed only mild FDG uptake in the wall of the lesion with a maximum standardised uptake value (SUV_{max}) of 3.3 (figure 2). Neither other sites of pathologic FDG uptake, nor enlarged lymph nodes were identified on PET/CT. The diagnosis of a benign process such as a rest abnormality after a pneumonia containing haematoma was speculated. After partial resection of the left upper lobe the pathologist diagnosed a pulmonary mucinous cystadenocarcinoma. The specimen showed destruction of the normal lung parenchyma and consisted of mucin filled cavities coated with papillary arranged hyperplastic mucin-producing epithelium (figure 3). Follow up during 17 months, which included several chest CT examinations and a follow up PET/CT, has shown no signs of recurrent disease.

Discussion

Pulmonary mucinous cystadenocarcinoma (PMC) is an extremely rare mucin-producing cystic adenocarcinoma

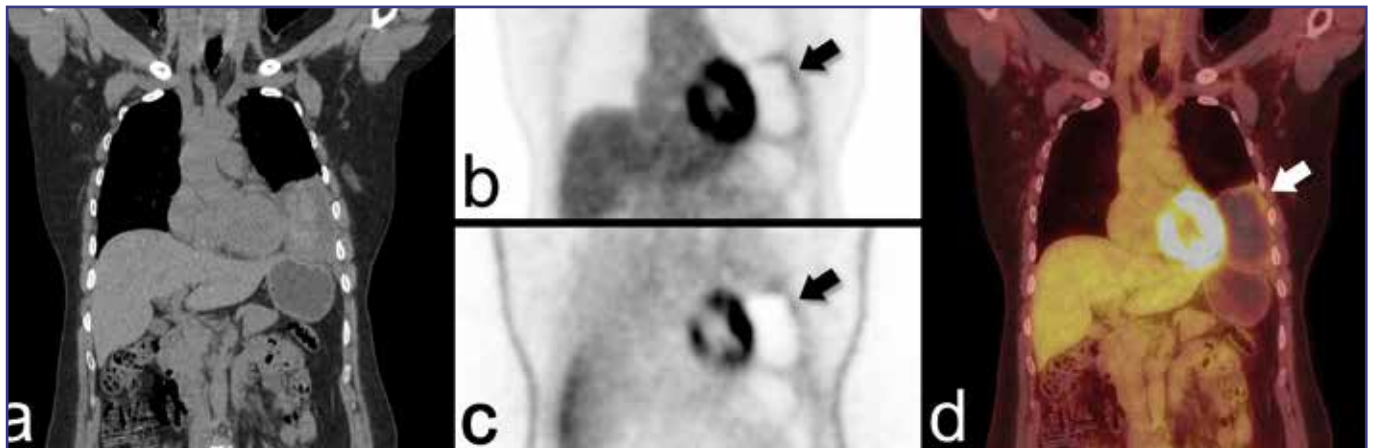


Figure 2. (a) Coronal slice of the subsequently performed ^{18}F -FDG PET/CT displaying only mild FDG uptake along the margins of the tumour (arrows) on the (b) attenuation corrected (AC) images, (c) non attenuation corrected (NAC) images and (d) the fused dataset.

originating from lung tissue. In 2010 the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Classification system for lung tumours considered PMC to be part of the colloid adenocarcinoma spectrum, resembling tumours as seen in pancreas, ovaries and the gastrointestinal tract (1,2). Most patients are asymptomatic and the mass may present as an incidental finding on chest X-ray made for other reasons (1,3). In other circumstances mucin plugging of a bronchus may lead to post-obstructive pneumonia. Patients can also present with chest pain and dyspnoea due to compression in cases of large tumour volume or, as in

the case of our patient, with haemoptysis. In 2007 Iwasaki et al. published a case report of a patient with PMC and researched that at the time only 20 cases of PMC had been documented in the literature, aged 29 to 75 years (median 64 years) with no apparent predilection for males or females (3). Tumours included in that literature search had a maximum dimension of 1.5–13 cm (median 4.0 cm). On non-enhanced CT, PMC is described as a cystic, lobulated, well-defined low attenuating lesion, showing no enhancement after contrast. In our patient, the mass had a heterogeneous appearance with a hyperdense component as a result of the active bleeding at the time of diagnosis. Choi and co-workers reviewed the FDG uptake in the reported cases of PMC on ^{18}F -FDG PET/CT (4) and postulated that PMCs show little or no FDG uptake due to the relatively low cellularity of the tumour in combination with abundant amounts of mucin. When present, FDG uptake was localised in the solid parts of the tumour or in the wall of the lesion. As seen in our patient on ^{18}F -FDG PET/CT, the wall of the lesion showed mild FDG uptake. Radiologically the differential diagnosis of PMC must include other cyst-like masses such as congenital diseases including pulmonary sequestration, bronchogenic cyst, or bronchocele, infectious sources like hydatid cyst or abscess and other cystic neoplasms (2,3). Due to the composition of the tumour, small amounts of malignant cells combined with large amounts of mucin, preoperative diagnosis with the help of fine needle aspiration cytology or transbronchial lung biopsy is often unsuccessful (1). The treatment of choice is surgical resection with sufficient margin. As there are not many recorded cases of PMC the prognosis remains controversial. However since PMCs can exceed to large dimensions and no distant metastases or recurrences have been reported, it is believed that this type of tumour has a low malignant potential (1). Similarly mucinous cystadenocarcinomas of other organs are rare entities and, if surgical resection is aggressive, have a

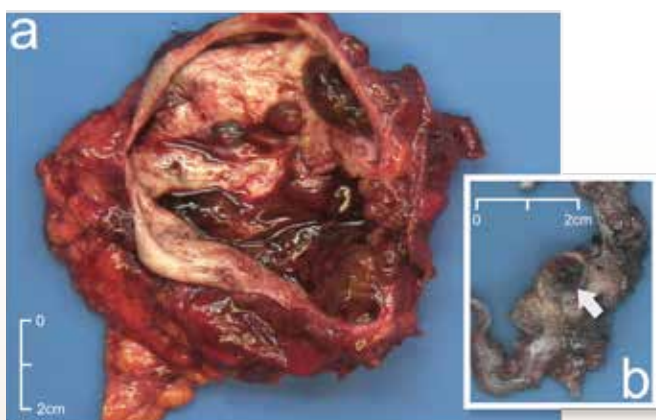


Figure 3. (a) Macroscopic photograph of the resection specimen of the left upper lobe as presented to the pathologist, showing a thin walled cavity with a whitish appearance and brown patches that are consistent with earlier bleedings; (b) Smaller, mucus-containing cysts were found after lamellation on various locations of the tumour wall (arrow).

good prognosis with that of pancreas having a 5-year survival rate of 94% (5) and pure mucinous cystadenocarcinoma of the breast having a 10-year survival rate of more than 90% (6). Given that PMCs are considered malignant and the biological behaviour is not fully understood, continuous follow-up is deemed necessary (3).

To conclude, when a benign-like, well-defined cystic mass in the lung is encountered on PET/CT with FDG uptake in the walls of the lesion, one should keep PMC in the differential diagnosis.

s.q.kol@nwz.nl

References

1. Choi YA, Lee HY, Han J, et al. Pulmonary mucinous cystadenocarcinoma: report a case and review of CT findings. *Korean J Radiol.* 2013;14(2):384-8
2. Efstathiou A, Asteriou C, Barbetakis N, et al. Primary pulmonary mucinous cystadenocarcinoma: a case report. *Case Report Med.* 2011;2011:562026
3. Iwasaki T, Kawahara K, Nagano T, et al. Pulmonary mucinous cystadenocarcinoma: an extremely rare tumor presenting as a cystic lesion of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;3:143-6
4. Maeda R, Isowa N, Onuma H, et al. Primary pulmonary mucinous (colloid) adenocarcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56:195-8
5. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, et al. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(1):1-16
6. Kashiwagi S, Onoda N, Asano Y, et al. Clinical significance of the sub-classification of 71 cases mucinous breast carcinoma. *Springerplus.* 2013;2:481 

Clinical example of the value of rubidium-82 PET quantitative myocardial perfusion imaging in multivessel coronary artery disease

C.E.C. Admiraal, MD¹; E.A. De Vrey, MD²; G.K. Lammers, MD¹; A.M. Scholtens MD¹; J.M.H. De Klerk, MD¹

Departments of ¹Radiology and Nuclear Medicine and ²Cardiology, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands

Abstract

Admiraal CEC, De Vrey EA, Lammers GK, Scholtens AM, De Klerk JMH. Clinical example of the value of rubidium-82 PET quantitative myocardial perfusion imaging in multivessel coronary artery disease

We report a case of a patient with ischemic cardiomyopathy which shows the clinical value of ⁸²Rb-PET with quantitative flow measurement in multivessel disease. This diagnosis would have been underestimated or even missed based on conventional semi-quantitative evaluation. Based on the quantitative flow measurements, the patient was treated appropriately and made a good recovery.

Tijdschr Nucl Geneesk 2016; 38(3):1596-1597

Case report

A 61-year-old female presented with fatigue and dyspnoea. A cardiac ultrasound revealed moderate dysfunction of a hypertrophic left ventricle with an ejection fraction (LVEF) of 30%. Magnetic resonance imaging showed diffuse hypokinesia of the left ventricle and confirmed moderate to severe concentric hypertrophy of the left ventricle without late enhancement. The patient had an intermediate risk based on hypertension and a positive family history, therefore rubidium-82 (⁸²Rb) PET myocardial perfusion imaging (MPI) was performed to assess myocardial ischemia.

PET scanning was performed using a dose of 1110 MBq ⁸²Rb, both in rest and during pharmacological stress induced with regadenoson, chosen for its selectivity for the adenosine 2A receptor leading to less side effects in the patient (1), and its slow bolus injection method which allows for all administrations (regadenoson and ⁸²Rb) to be performed over a single intravenous line. The semi-quantitative evaluation showed only minimally reduced apical activity during stress which normalised in rest (figure a,b). The calculated summed stress score was two, the summed rest score was zero and the summed difference score was two. The measured ejection fraction (LVEF) in rest was 23% which increased during stress to 28%. In contrast, quantitative flow

measurement showed reduced stress flow (mean stress flow < 2,00 ml/gram/minute) in the left anterior descending coronary artery (LAD) territory, the circumflex branch of the left coronary artery (LCX) territory, and the apical segment of the inferior wall (figure d, e).

Coronary angiography performed following the ⁸²Rb-PET showed multivessel disease with multiple significant stenoses in the distal right coronary artery (RCA) (90%) (figure c), the LAD (80%) and the LCX (50-70%) (figure f). Based on these findings the patient underwent coronary artery bypass grafting (vena saphena magna jump graft to ramus diagonalis, second ramus margo obtusus, posterolateral branch of the circumflex and ramus descendens posterior, and left internal mammary artery as single graft to the ramus descendens anterior). Ultrasound three months later showed only inferoseptal hypokinesia and a remarkable recovery of the LVEF from 30% to 57%.

Earlier studies agree that rubidium-82 PET quantitative flow measurement has added value in addition to standard semi-quantitative MPI evaluation. The study by Ziadi et al. concluded that myocardial flow reserve (MFR) had a diagnostic sensitivity of 88% for 3-vessel disease, whereas only 60% of these patients had other generally accepted risk factors, such as reduced ejection fraction, transient ischemic dilation, and ischemic ECG changes (2). The study by Farhad et al. showed that quantitative stress myocardial blood flow (MBF) and MFR as assessed by ⁸²Rb-PET are independent predictors of major adverse cardiovascular events and confer an added value over semi-quantitative evaluation also in patients with presumably normal semi-quantitative MPI (SDS \leq 2) (3).

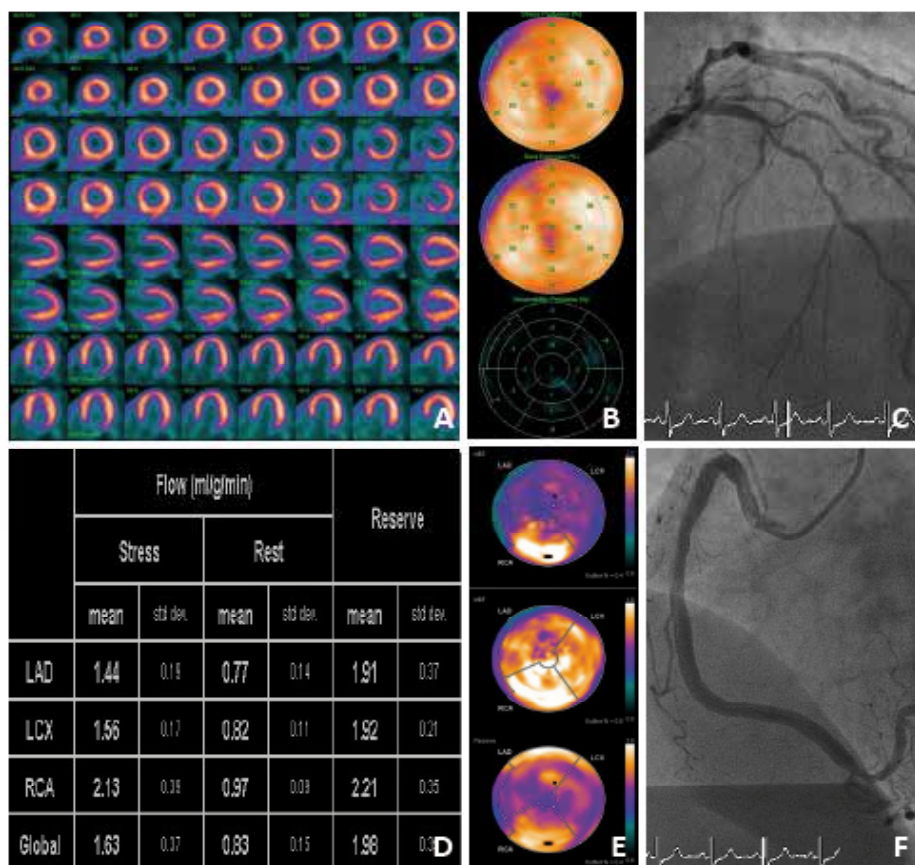
cec.admiraal@meandermc.nl


References

1. Vasu S, Bandettini WP, Hsu LY, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole - a study of firstpass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:85. doi: 10.1186/1532-429X-15-85.
2. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, et al. Does quantification of

myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? J Nucl Cardiol. 2012;19(4):670-80. doi: 10.1007/s12350-011-9506-5.

3. Farhad H, Dunet V, Bachelard K, et al. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(12):1203-10. doi: 10.1093/ehjci/jet068.



⁸²Rb-PET stress/rest: (a) Semi-quantitative MPI with reduced apical activity in stress; (b) Bulls-eye view semi-quantitative perfusion; (d) Quantitative flow measurement; (e) Bulls-eye view quantitative flow; (c) Coronary angiography (LAD and CX); (f) Coronary angiography (RCA). 

Wetenschappelijke vergadering van de NVNG

Diagnostiek en behandeling van melanoom

Eindhoven, 20 mei 2016

Rubidium-82 PET myocardial blood flow versus fractional flow reserve (FFR): a retrospective study

Boer JJ¹, de Vrey EA², de Smet BJGL², de Klerk JMH¹

Departments of ¹Radiology and Nuclear medicine and ²Cardiology, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands

Introduction

Measurement of the fractional flow reserve (FFR) is nowadays the gold standard in assessing the significance of a coronary stenosis. In 2014 myocardial perfusion imaging using the rubidium-82 tracer has been introduced in our hospital.

With rubidium-82 it is possible to non-invasively measure the myocardial blood flow (MBF) during stress and rest. Additionally, it depicts the myocardial circulation down to the microvascular level allowing the detection of microvessel disease. In this retrospective study we compared the rubidium-82 derived MBF measurements to fractional flow reserve (FFR) measurements and other coronary angiography (CAG) findings.

Methods

In 482 patients examined with rubidium-82 myocardial perfusion PET we collected the CAG and FFR data that was acquired within six months of the PET study. In these patients we correlated the findings of FFR and degree of visual stenosis in each coronary vessel and its side-branches to the rubidium-82 derived flow measurements. In these patients we documented the result in treatment with regard to coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention or conservative treatment using drugs.

Results

A total of 182 CAG and 42 FFR findings in 482 patients were found. There are hardly any FFR data in patients with perfusion deficits corresponding with a visual significant epicardial stenosis due to immediate intervention without further guidewire evaluation. In 48% of the cases there was a discrepancy between the

FFR and rubidium-82 derived MBF. In 20% of all patients there was a decreased FFR and normal MBF. There was no significant correlation between the MBF and visual degree of stenosis derived from CAG. In 46% of the cases both the FFR and MBF were normal. All patients with a FFR below 0,8 received percutaneous coronary intervention, except for one patient who underwent coronary bypass surgery. In the subgroup of patients with decreased coronary stress flow and FFR above 0,8 none underwent revascularisation.

Conclusion

We found a significant number of patients with discrepancy between MBF and FFR measurements. Possible explanations include the difference between focal versus more diffuse epicardial coronary artery disease and the presence of microvessel disease. Further investigation is required to determine whether rubidium-82 derived MBF can be of additional value in selecting patients for revascularisation.

Tracer dose optimisation in myocardial perfusion imaging using rubidium-82 PET

ED Huizing^{1,2}, JD van Dijk^{1,2}, JA van Dalen³, JR Timmer⁴, H Arkies², CH Slump¹, PL Jager²

¹MIRA Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, University of Twente, Enschede, The Netherlands; Departments of ²Nuclear Medicine, ³Medical Physics and ⁴Cardiology, Isala Hospital, Zwolle, The Netherlands

Introduction

Rubidium-82 PET/CT is increasingly used for myocardial perfusion imaging (MPI). However, recommended administered activities may be unnecessarily high for the present generation PET scanners, which may expose patients to higher doses and interfere with blood flow quantification, because of dead time effects. Our aim was to derive the minimum activity that allows reliable relative MPI assessment, using a state-of-the-art PET/CT scanner.

Method

We included twenty-eight consecutive patients who underwent clinically indicated rest-stress MPI PET (Ingenuity TF, Philips). List-mode data were acquired after administration of 1110 MBq rubidium-82, reconstructed for a reference scan, and used to simulate scans with administered activities of 925, 740, 555 and 370 MBq. Differences between each simulated and reference rest scan were determined as summed rest score (SRS) and total perfusion deficit (TPD). Differences in $SRS \geq 3$ or $TPD \geq 7\%$ were considered to potentially influence diagnosis. Experts scored image quality in all scans as sufficient or insufficient. Stress-rest PET scans of two simulations eligible for clinical adoption were interpreted by experts as being normal, containing reversible and/or irreversible defects, and compared to reference.

Results

SRS differences occurred only at simulations of 740, 555 and 370 MBq in two (7%), four (14%) and five (18%) patients, respectively. TPD was influenced only at 370 MBq in one patient. Image quality differed significantly between reference and 555 or 370 MBq ($p < 0.02$). Interpreted outcome only changed in one patient at 740 or 555 MBq. However, for this patient SRS and TPD were not changed.

Conclusion

An administered activity of 740 MBq rubidium-82 can safely be adopted to perform MPI using PET, while maintaining image quality.

Gallium-68-PSMA-HBED-CC PET/CT in patients with biochemical recurrence after treatment with curative intent: potential impact on patient management

Valkema R¹, Busstra M², Bakker IL¹, de Vringer T², Bangma CH², Verzijlbergen JF¹

Departments of ¹Radiology & Nuclear Medicine and ²Urology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Introduction

Radical prostatectomy (RP) or radiation therapy (RT) are curative options for patients with localised prostate carcinoma (PCa). Local salvage therapy is considered when prostate specific antigen (PSA) becomes detectable after RP at 0.2 – 0.5 ng/mL, or rises >2ng/mL above nadir after RT.

Methods

Fifty-three patients (42 post-RP and 11 post-RT) were referred for ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT to find the substrate for elevated PSA: prostate fossa (PF), locoregional lymph nodes (LN), or more distal metastases (M). PET/CT was performed 60 min after injection of 104 ± 30 MBq ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC. Nominal activity was 1.5 MBq/kg for 3 min/bed; time/bed was extended with less administered activity. Most patients had a delayed partial scan at 120 min p.i., after furosemide. Scans were systematically read (positive, equivocal, negative) for the PF, LN and M regions.

Results

In 26/42 post-RP patients PET/CT was positive, in 3/42 equivocal and in 12/42 negative. Negative scans were found in 10/25 (40%) of patients with PSA 0.2 – 0.5 µg/L, in 2/8 (25%) with PSA 0.6 – 2.0 µg/L and in 0/10 with PSA >2.0 µg/L. In all 11 post-RT patients (PSA 1.3 – 37 µg/L) PET/CT was positive. In 21/53 patients, positive LN or M lesions suggested that not local salvage, but alternative options should be considered.

Conclusion

⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT is promising for sensitive detection of PCa lesions in patients with PSA recurrence after initial RP or RT, even at low PSA levels. Prospective studies are warranted to confirm the accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT and its role in patient management and outcome.

Interobserver agreement of interim and end of treatment ¹⁸F-FDG PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients

Cornelisse AC¹, Burggraaff CN¹, Zijlstra JM¹, Hoekstra OS², De Vet HCW³, Celik F⁴, Huijbregts JE⁵, Arens AIJ⁶, De Keizer B⁵

Departments of ¹Hematology, ²Radiology and Nuclear Medicine and ³Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Centre, Amsterdam; Departments of Radiology and Nuclear Medicine at ⁴Deventer Ziekenhuis, Deventer, ⁵University Medical Center Utrecht, Utrecht and ⁶Radboud University Medical Centre, Nijmegen; The Netherlands

Introduction

International guidelines recommend ¹⁸F-FDG PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) for end of treatment response assessment and use of ¹⁸F-FDG PET/CT for interim assessment is still under investigation. Our aim is

to determine and compare interobserver agreement for interim and end of treatment ^{18}F -FDG PET/CT (iPET and eotPET, respectively) using the Deauville 5-point scale (DS) in patients with DLBCL and to assess the agreement for specific nodal and extranodal localisations.

Methods

DLBCL patients were selected from the HOVON 84 study, an international multicentre randomised controlled trial. Patients received R-CHOP immuno-chemotherapy and were randomised for rituximab intensification. An observational iPET was made after 3-4 cycles and after 6-8 cycles an eotPET was obtained. All scans were scored according to the DS by two central reviewers from a pool of ten experienced nuclear medicine physicians. DS of iPET and eotPET were dichotomised: DS 1-3 were considered 'negative' and DS 4-5 'positive' for lymphoma. Cohen's kappa (K) and percentage agreement were used to assess interobserver agreement.

Results

A total of 490 iPET and 480 eotPET scans were reviewed. The interobserver agreement for DS-negative or DS-positive was good in iPET and eotPET with a K of 0.64 and 0.69 ($p=0.08$), respectively and percentages agreement were 87.6% and 91.7% ($p=0.03$). Percentage agreement for different (extra)nodal localisations was high (97.8%-100%). Most variation was seen in mediastinum, spleen, mesentery, gastrointestinal and skeletal localisations.

Conclusion

Interobserver agreement using DS in both iPET and eotPET were good, with a slightly lower percentage agreement in iPET response assessment. Interobserver agreement varies between different localisations.

Current practice in monitoring therapy effect in spondylodiscitis advocates a role for ^{18}F -FDG PET/CT

Intema F¹, van de Wal B², Eelkman Rooda SJ³, Pegge SAH¹, de Klerk JMH¹

Departments of ¹Radiology and Nuclear Medicine, ²Orthopaedics and ³Internal Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands

Introduction

Although MRI is the gold standard in imaging spinal infection, there is convincing evidence that MRI lacks specificity in monitoring early therapeutic effect. Recent studies show promising results for FDG PET as early

imaging modality of choice. The aim of this study is to evaluate the efficacy of current clinical practise in monitoring early therapeutic effect in spondylodiscitis and determine the role of ^{18}F -FDG PET/CT.

Methods

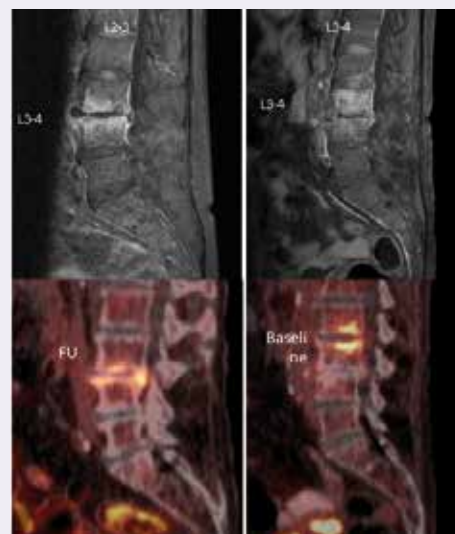
All patients treated for spondylodiscitis in the Meander Medical Centre from 2010 to 2015 were included. Baseline and follow-up (FU) MRI and ^{18}F -FDG PET/CT studies were registered. Outcome parameters included absence of change in osseous involvement and in soft tissue abscesses.

Results

Forty-nine patients, age 69 ± 13 years (mean \pm SD) were treated for spondylodiscitis. FU imaging was performed in 27 patients, with a total of 54 MRI and eight ^{18}F -FDG PET/CT studies, of which 40 MRI and four ^{18}F -FDG PET/CT within eight weeks after start of treatment. Early MRI showed absence of change in osseous involvement in 63% and in abscesses in 46% versus 0 and 25% in ^{18}F -FDG PET/CT. ^{18}F -FDG PET/CT did more specific determine location (or absence) of residual infection in comparison with MRI.

Conclusion

This study showed extensive use of MRI in evaluating early therapeutic effect in spondylodiscitis, with disappointingly lack of change in the majority and no clinical consequences. ^{18}F -FDG PET/CT demonstrated promising specificity with regard to the presence of residual infection. Guidelines could be improved at this point.



^{18}F -FDG PET/CT shows change of affected level (L2-3 instead of L3-4) while on MRI less specific changes were observed at twelve weeks FU.

The Dutch economic value of radium-223 in metastatic castration resistant prostate cancer: an update

Wyndaele D³, Peters ML¹, de Meijer C², Noordzij W⁴, Leliveld-Kors AM⁵, van den Bosch J⁶, van den Berg P⁷, Baka A¹, Gaultney JG¹

¹Real World Strategy and Analytics, Mapi Group, Houten; ²Bayer B.V., Mijdrecht; ³Department of Nuclear Medicine, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven; ⁴Departments of ⁴Nuclear Medicine & Molecular Imaging and ⁵Urology, University Medical Centre Groningen; ⁶Department of Internal Medicine, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht; ⁷Department of Internal Medicine, Tergooi Ziekenhuizen, Hilversum; The Netherlands

Introduction

The treatment of metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) has changed with the introduction of radium-223, cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide. To assess value for money, their cost-effectiveness in mCRPC patients previously treated with docetaxel from the Dutch societal perspective was investigated.

Methods


A cost-effectiveness analysis was conducted utilising efficacy, symptomatic skeletal event (SSE) and safety data obtained from indirect treatment comparisons. Missing SSE data for cabazitaxel were conservatively

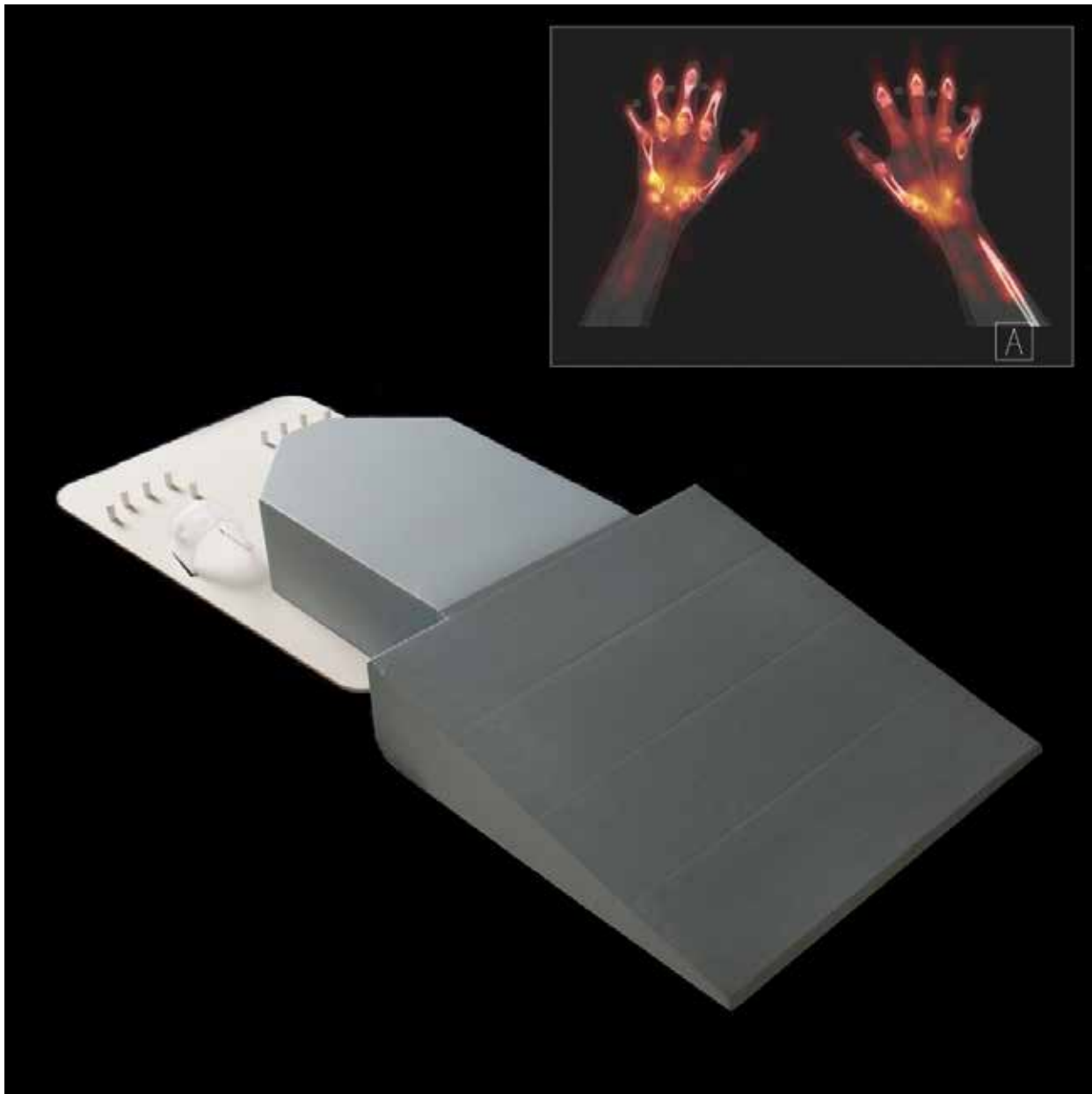
assumed to be identical to radium-223. A Markov model combined these clinical inputs with Dutch-specific resource use and costs for mCRPC treatment from a societal perspective. Total quality-adjusted life years (QALYs) and costs in 2015 euros were calculated over a five year (lifetime) time horizon.

Results

Radium-223 resulted in 4,403 and 6,007 lower lifetime costs and a difference of -0.01 and 0.02 QALYs compared to cabazitaxel and abiraterone, respectively. Sensitivity analyses reveal a 54% (64%) chance of radium-223 being cost-effective compared to cabazitaxel (abiraterone) at the informal €0,000 willingness-to-pay threshold. Compared to enzalutamide, radium-223 resulted in slightly lower QALYs (-0.06) and €2,287 lower lifetime costs, revealing a 61% chance of radium-223 being cost-effective compared to enzalutamide. Radium-223's lower lifetime costs compared to abiraterone and enzalutamide are driven by lower drug costs and prevention of expensive SSE's. Compared to cabazitaxel, radium-223's savings are driven by lower costs of the drug, administration and adverse events.

Conclusion

Radium-223 is a cost-saving treatment offering similar gains in health benefits compared to cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide in mCRPC patients previously treated with docetaxel from the Dutch societal perspective. 



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

T +31 (0)411 68 60 19 | www.for-med.nl



Martini Ziekenhuis Groningen

M. Dal, MD; K.P. Koopmans, MD, PhD

Het ziekenhuis

Het Martini Ziekenhuis is een topklinisch opleidingsziekenhuis in het zuiden van de stad Groningen dat zich onderscheidt met een breed aanbod medisch-specialistische zorg in een gastvrije omgeving. Met de zorgvraag van de patiënt als uitgangspunt werken we nauw samen met huisartsen en andere zorgverleners in de keten: samen gaan we voor de beste zorg. Als duurzame onderneming zijn we ons bewust van onze maatschappelijke verantwoordelijkheid en investeren we onder meer in duurzame inzetbaarheid van medewerkers. Jaarlijks komen er meer dan 380.000 patiënten in het ziekenhuis voor een polikliniekbezoek en ruim 25.000 patiënten voor een opname. Bijna 3000 professionals in de meest uiteenlopende beroepen, waarvan 170 medisch specialisten, zetten zich dagelijks voor deze patiënten in.



Topklinisch opleidingsziekenhuis

Als topklinisch opleidingsziekenhuis biedt het Martini Ziekenhuis hooggespecialiseerde en topreferente zorg voor de provincie Groningen en wijde omgeving. In het Martini Ziekenhuis is één van de drie Brandwondencentra van Nederland gehuisvest. Als teaching hospital werkt het ziekenhuis samen met het Universitair Medisch Centrum Groningen op gebied van medische opleidingen en onderzoek. Er werken ongeveer 88 coassistenten en 60 arts-assistenten. Vanaf 2010 delen we onze passie voor mensen en innovatieve

zorg met vijf andere topklinische ziekenhuizen in de nationale ziekenhuisgroep Santeon. Samen streven we naar de hoogste kwaliteit van medische zorg en gastvrijheid door continue vernieuwing. Om tot deze vernieuwing te komen, werken de mensen van de Santeon ziekenhuizen met elkaar samen. De medische professionals kijken bij elkaar in de keuken om van elkaar te leren. Behandelingen en de resultaten ervan worden vergeleken waardoor de kwaliteit in alle Santeon ziekenhuizen beter wordt.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde

De afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Martini Ziekenhuis heeft een lange geschiedenis. Het Martini Ziekenhuis bestond oorspronkelijk uit twee ziekenhuizen, het Diaconessenhuis en het Rooms-Katholieke Ziekenhuis. Eind jaren '70 is de afdeling Nucleaire Geneeskunde begonnen met de oprichting van een vitro en vivo lab. Zoals de naam al suggereert, werden in het vitro lab veel klinisch chemische bepalingen gedaan. In 1991 zijn deze twee ziekenhuizen gefuseerd tot het huidige Martini Ziekenhuis. Ondertussen evolueerden de klinische chemie en het vitro lab verder door, en zijn samengegaan in 2000 als het Klinisch Chemisch Laboratorium. In deze periode begon ook de samenwerking met de maatschap Radiologie, waarbij de vivo beelden door een radioloog of een klinisch fysisicus werden beoordeeld. Rond 2005 werd begonnen met een samenwerking met de afdeling Nucleaire Geneeskunde, waarbij radiologen uit het Martini Ziekenhuis ervaring opdeden in het PET centrum en meewerkten aan daar lopende onderzoeksprojecten, en nucleair geneeskundigen vanuit het UMCG verslaglegging en jodiumbehandelingen uitvoerden in het Martini Ziekenhuis. De cardiologen van het Martini Ziekenhuis zijn vanaf het begin betrokken geweest bij de nucleaire cardiologische onderzoeken.

In 2007 eindigde deze samenwerking met de komst van Muhammed Dal als nucleair geneeskundige in het ziekenhuis. Muhammed werd aangenomen als maat in de maatschap Radiologie van het Martini Ziekenhuis. Hiermee was het Martini Ziekenhuis al vroeg een geïntegreerde nucleair geneeskundige/radiologenpraktijk.

Ondertussen werd ook nagedacht over nieuwbouw van het Martini Ziekenhuis, waarbij beide locaties zouden fuseren tot een nieuw ziekenhuis. Ook in verband met de bouwkundige eisen, werd Anne Talsma als klinisch fysisicus aangenomen in het Martini Ziekenhuis. De timing was perfect, want we kregen via een schenking van de familie Maan in 2007 de mogelijkheid om onze eigen PET/CT scanner aan te schaffen. Het werd een gebruikte Siemens Biograph 16.

De komst van deze PET/CT scanner betekende wel, dat de afdeling opnieuw ingetekend moest worden. Met een vooruitziende blik werd de afdeling uitgerust met een ruime hotroom voor de bereiding van radiofarmaca, een ruime wacht- en voorbereidingsruimte voor de PET patiënten en een ruime kamer voor de PET/CT scanner.

Dit leidde wel tot vertraging van de inhuizing van de afdeling Nucleaire Geneeskunde in de nieuwbouw; daar waar het grootste deel van het ziekenhuis begin 2008 al verhuisd was, was de afdeling Nucleaire Geneeskunde pas begin 2009 klaar voor gebruik. Bij de inhuizing werd ook de PET/CT in gebruik genomen. Deze refurbished PET/CT, afkomstig uit de Maastrou Kliniek, was toen vier jaar oud.

De afdelingen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde zaten al op een verdieping, tegen elkaar aan gepositioneerd, maar waren nog steeds administratief gescheiden. In 2010 zijn de afdelingen ook administratief samengegaan, waarbij een echt volledig geïntegreerde afdeling Radiologie/Nucleaire Geneeskunde ontstond.

In 2011 werd de Nucleaire Geneeskunde versterkt met de komst van Klaas Pieter Koopmans. Dit gaf meer ruimte om verder te werken aan de toekomst.

Met de komst van de tweede nucleair geneeskundige was er meer tijd over om na te denken over de toekomst en modernisering van de afdeling. Dit leidde tot vervanging van een ECAM camera door een Symbia SPECT/CT camera, waarmee we in 2012 beschikten over twee gammacamera's (Ecam, Symbia S), een SPECT/CT camera (Symbia T2), DEXA en de PET/CT.

Ondertussen stijgt de PET/CT productie langzaam door. Er worden ook steeds meer diagnostische CT's verricht op de PET-scanner en we besluiten als maatschap dat de nucleair geneeskundigen de verslaglegging van de diagnostische CT's onder supervisie van de radiologen gaan doen.

Langzaam manifesteert de leeftijd van de PET/CT scanner zich steeds duidelijker, zodat we in 2014 met een vervangingstraject voor de dan negen jaar oude scanner beginnen. Dit resulteert in 2015 in de plaatsing van een nieuwe scanner, een Siemens mCT flow.

In 2015 beginnen we ook met samenwerking met het Antonius Ziekenhuis te Sneek, waarbij we de nucleaire geneeskunde daar ook voor onze rekening nemen. De afdeling in Sneek is een kleine gezellige afdeling, bestaande uit een gammacamera en een DEXA camera. Vanaf 2015 werken we dan twee dagen in Sneek, en de afwisseling bevalt erg goed.

Helaas hebben we na een lean six sigma project kunnen besluiten dat we het werk op de conventionele nucleaire geneeskunde ook wel met twee gammacamera's af kunnen, en hebben we afscheid genomen van onze oude trouwe Ecam.

Behandelingen en tracers

Op de afdeling werden altijd al poliklinische jodiumtherapieën gegeven. Later is daar de strontiumbehandeling voor botmetastasen bijgekomen, die in 2011 is vervangen door de samariumbehandeling.

In 2013 zijn we gestart met de radiumtherapie. Wij zijn daar erg blij mee; het langer durende contact met patiënten bij de radiumtherapie en de meer klinische betrokkenheid bevalt ons prima. Van oudsher werden in ons hotlab tracers voor de conventionele nucleaire geneeskunde gemaakt. Daarnaast is er, vanuit onze voorgeschiedenis als vitro lab, een grote interesse en expertise in bloedcellabelingen overgebleven. We doen dan ook nog steeds diverse bloedcellabelingen in ons eigen hotlab. In 2013 zijn we begonnen met de F-choline PET scan, waarbij we de F-choline als bulk inkopen en zelf in ons hotlab uitvullen. Ons hotlab lijkt nu steeds belangrijker te worden, want we gaan in dit najaar beginnen met de synthese van Ga-PSMA. Zowel voor ons als nucleair geneeskundigen, als voor alle medewerkers van de afdeling, zijn dit hele leuke ontwikkelingen.

Personeel

Wij, als afdeling Nucleaire Geneeskunde in het Martini Ziekenhuis, vinden dat we de gezelligste afdeling Nucleaire Geneeskunde hebben. De sfeer is goed en we hebben een hechte groep laboranten. De samenwerking met de Klinische Farmacie is uitstekend; een vereiste voor een goed lopend hotlab. Vanuit de farmacie is een apotheker verantwoordelijk voor de radiofarmacie. Het hotlab wordt bemand door twee hotlab medewerkers, en een deel van de radiofarmaca bereiding wordt door de laboranten zelf gedaan.

De klinisch fysici hebben helaas door de komst van de tweede nucleair geneeskundige een nieuw onderkomen moeten vinden, maar dat is gelukt op de gang van de radiologie, zo'n 20 meter verderop. Zij zijn daarmee heel makkelijk te bereiken en leveren een grote input aan het beleid en de gezelligheid van de afdeling. Ondertussen bestaat het team van klinisch fysici uit twee man.

Een deel van onze laboranten werkt zowel op de Radiologie als de Nucleaire Geneeskunde. Dit levert soms wat planningsproblemen op, maar gelukkig weten we daar altijd flexibel een mouw aan te passen... Regelmatig worden er ook goedbezochte en heel erg geslaagde feestjes georganiseerd door de afdeling.

De maatschap Radiologie en Nucleaire Geneeskunde bestaat ondertussen uit tien radiologen en de twee al genoemde nucleair geneeskundigen. De samenwerking is uitstekend.

Toekomst

Op dit moment beschikken we dus over een gammacamera, een SPECT/CT camera, een DEXA camera en een moderne PET/CT camera. Met dit arsenaal denken we de toekomst wel aan te kunnen, al zouden we die ene gammacamera wel graag willen vervangen door een tweede SPECT/CT camera. De visie van het Martini Ziekenhuis om ons hotlab in ere te houden, blijkt met de komst van nieuwe Ga-tracers een hele goede keuze. Op dit moment wordt er een kleine verbouwing uitgevoerd om ons lab geschikt te maken voor de Ga-synthese. We hopen dat er veel nieuwe klinisch goed toepasbare tracers volgen.



Ondertussen zijn er ook steeds meer nieuwe interessante ontwikkelingen op cardiologisch gebied voor cardiologische PET scans. Deze ontwikkelingen volgen wij nauwlettend, mede gezien de grote mogelijke meerwaarde van cardioPET voor de patiënt.

Onze geïntegreerde werkwijze met de radiologie sluit ook naadloos aan op het ingeslagen traject van de NVNG en NVVR met integratie van opleiding. Wij als nucleair geneeskundigen zullen dan ook dankbaar gebruik gaan maken van de mogelijkheid tot deelcertificering voor CT.

Echter, wij als maatschap, denken dat de ontwikkelingen

binnen onze vakgebieden verder gaan dan alleen tracers en techniek. Een van de belangrijkste uitdagingen waar we voor staan is om in de huidige klinische setting duidelijk te maken wat de meerwaarde van beeldvorming is in het zorgproces, uiteraard in het belang van de patiënt, maar ook voor de betalende zorgverzekeraar. Met andere woorden: naast value based healthcare, moeten we ook gaan denken in termen van value based imaging. Nieuwe ICT ontwikkelingen kunnen ons daarin ondersteunen.

m.dal@mzh.nl 

Cursus- en congresagenda

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2016
Uitgever



KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ
Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Napoleonsweg 128a

6086 AJ Neer

T 0475 59 71 51

F 0475 59 71 53

E info@kloosterhof.nl

I www.kloosterhof.nl

Hoofredacteur

prof. dr. J. Booi
j.booi@amc.uva.nl

Redactie

dr. M. Bauwens
mw. drs. B. Bosveld
drs. B.F. Bulten
dr. J. van Dalen
drs. J. Emmering
dr. A.W.J.M. Glaudemans
A. Reniers
dr. H.J. Verberne
dr. O. de Winter

Bureau redactie

Yvonne van Pol-Houben
T 0475 60 09 44
E nucleaire@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof Neer B.V.
acquisitie services - uitgeverij
Eric Vullers
T 0475 597151
E. eric@kloosterhof.nl

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Anemieke Peeters

Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten Leden en donateurs van de aangesloten beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen geldt een abonnementsprijs van € 45,00 per jaar; studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW en verzendkosten). Voor buitenlandse abonnementen gelden andere tarieven. Opgave en informatie over (buitenlandse) abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51. www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 38

Nummer 3: 27 september 2016
Nummer 4: 20 december 2016

Verschijningsdata, jaargang 39

Nummer 1: 28 maart 2017
Nummer 2: 27 juni 2017
Nummer 3: 26 september 2017
Nummer 4: 29 december 2017

Aanleveren kopij, jaargang 38

Nummer 4: 1 oktober 2016

Aanleveren kopij, jaargang 39

Nummer 1: 1 januari 2017
Nummer 2: 1 april 2017
Nummer 3: 1 juli 2017
Nummer 4: 1 oktober 2017

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2, der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-7-1974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Adviesraad

prof. dr. F.J. Beekman
prof. dr. O.C. Boerman
prof. dr. E.F.I. Comans
prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof. dr. P.H. Elsinga
prof. dr. ir. M.de Jong
prof. dr. L.F. de Geus-Oei
prof. dr. l. Goethals
prof. dr. N.H. Hendrikse
prof. dr. O.S. Hoekstra
prof. dr. A.A. Lammertsma
prof. dr. W.J.G. Oyen
prof. dr. J. Pruijm
prof. dr. J.F. Verzijlbergen
prof. dr. A.D. Windhorst

2016

Radiologendagen 2016 - Iustrumcongres

30 September, 2016. Hilversum, the Netherlands. www.radiologen.nl

EANM 2016

15 - 19 October, 2016. Barcelona, Spain. www.eanm.org/congresses_events/future_congresses.php?navId=28

Sandwichcursus Mammadiagnostiek en Musculoskeletale radiologie

1 - 4 November, 2016. Ede, the Netherlands. www.radiologen.nl

Wetenschappelijke bijeenkomst NVNG

18 November, 2016. Amersfoort, the Netherlands. www.nvng.nl

Radboud New Frontiers in cancer research 2016

24- 25 November 2016. Nijmegen, the Netherlands. www.rihs.nl/events/RIHSEvent?eventid=18396

RSNA 2016

27 November- 2 December, 2016. Chicago, USA. http://www.rsna.org/Annual_Meeting.aspx

2nd European Congress "Imaging Infection and Inflammation"

12 -13 December, 2016. Rome, Italy. <http://www.nuclearmedicinediscovery.org/events.asp>

2017

International Symposium: Molecular Imaging agents in medicine

13 - 15 February 2017. UMCG, Groningen, the Netherlands. http://www.bnms.org.uk/images/Molecular_Imaging_Agents_in_Medicine_13-15_Feb.pdf

ECR 2017 - European Congress of Radiology Annual Meeting

1 - 5 March, 2017. Vienna, Austria. https://www.myesr.org/cms/website.php?id=/en/ecr_2017.htm

BELNUC 18th Symposium 2017

5 - 7 May, 2017. Gent, Belgium. <http://belnuc.be/event/belnuc-18th-symposium-2017>

ICNC 2017, Nuclear Cardiology & Cardiac CT

7 - 9 May, 2017. Vienna, Austria. <https://www.escardio.org/Congresses-&Events/ICNC/ICNC-Nuclear-Cardiology-and-Cardiac-CT>

EANM 2017 - 30th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

21 - 25 October, 2017. Vienna, Austria. http://www.eanm.org/congresses_events/future_congresses.php?navId=343

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terecht komen. Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten.

De verenigingssecretariaten zorgen dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.

Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten met ingang van 1 januari 2011 rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a | 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl



Overweeg start met kuur Xofigo[®] bij patiënten progressief op 2^e generatie hormoontherapie^{1,2}

LIFE.

JUST GOT LONGER.*



L.NL.MKTSM.07.2016.1289

XOFIGO[®] is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatkarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen³

¹ De mediane overlevingswinst van Xofigo[®] vs placebo in de ALSYMPCA bedraagt 3,6 maanden

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.

 **Xofigo[®]**
radium Ra 223 dichloride

Open the door to freedom from chronic diarrhoea



How a diagnosis of bile acid malabsorption (BAM) with SeHCAT™ can help patients with irritable bowel syndrome¹

- SeHCAT, Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid, is an accurate diagnostic test for identifying patients with bile acid malabsorption (BAM)¹⁻³
- BAM may be the underlying cause of chronic diarrhoea in 1/3 of patients previously diagnosed with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome (D-IBS)^{1,3,4}
- Accurate diagnosis and effective treatment of chronic diarrhoea can lead to improvements in patients' symptoms and quality of life¹



Imagination at work



SeHCAT™
Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid

VERKORTE BIJSLUITER SeHCAT 370 kBq capsules

Voor volledig informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Samenstelling: [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur wordt geleverd in de vorm van capsules met 370 kBq op de referentiedatum voor de activiteit.

Indicaties: Uitsluitend voor diagnostisch gebruik. [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur wordt toegepast voor het onderzoek naar de malabsorptie van galzuren en ter bepaling van het totale verlies aan galzuren. Het kan worden gebruikt ter beoordeling van de ileumfunctie, voor onderzoek naar "Inflammatory Bowel Disease" en chronische diarree en ter bestudering van de enterohepatische kringloop. **Dosering en wijze van toediening:** De normale dosis voor volwassenen en ouderen is één capsule, oraal toegediend. Er is geen pediatrische toedieningsvorm en evenmin is er klinische ervaring met het gebruik van dit product bij kinderen. Alvorens het product bij kinderen wordt toegepast, moeten de voor- en nadelen zorgvuldig worden afgewogen, met name omdat het gebruik van een vaste dosis een verhoogd EDE bij kinderen tot gevolg heeft (zie SPC). Indien het product aan kinderen wordt toegediend, wordt dezelfde dosering als voor volwassenen aangehouden. Ter verzekering van een goede passage van de capsule naar de maag wordt de patiënt aangeraden voor, tijdens en na het doorslikken van de capsule telkens 15 ml water te drinken. Tijdens het innemen dient de patiënt te zitten of te staan. **Procedure voor gebruik:** Bepaling van de vermindering van de galzuur-pool: De bepaling van het tempo waarin het galzuur van de endogene pool verminderd kan -indien gebruik wordt gemaakt van SeHCAT- worden uitgevoerd óf wel door de retentie van de activiteit in het lichaam over een periode van een aantal dagen te meten, óf wel door de excretie van de activiteit in de faeces te bepalen. Het resultaat kan worden

uitgedrukt als een afnametempo indien meerdere metingen zijn gedaan, of eenvoudiger als een retentie-percentage na een vaste periode (7 dagen is gebruikelijk). Bij dit onderzoek kunnen zowel een "whole body counter" als andere teltechnieken worden gebruikt. Voor sommige onderzoeken kunnen scintigrafische studies geschikt zijn. Bepaling van de retentie van de radioactiviteit: *Whole body counter:* Een 370 kBq (10 µCi) capsule wordt samen met een slok water aan de patiënt toegediend. Gebruikmakend van de conventionele "whole body" teltechnieken kan een initiële telling van de patiënt worden uitgevoerd. Deze telling geeft, na subtractie van de achtergrond, de "zero-time" of 100% waarde. Na 7 dagen vindt opnieuw een telling plaats. De achtergebleven radioactiviteit wordt als percentage van de 100% waarde uitgedrukt. Indien geen "whole body counter" beschikbaar is, kunnen andere teltechnieken worden toegepast. Omdat de radioactiviteit beperkt blijft tot de abdominale regio, zal een teller die deze regio bestrijkt, volstaan. Ook kan het onderzoek worden uitgevoerd met een gammacamera zonder collimator of zelfs met een enkel scintillatiekristal. Bepaling van de excretie van de radioactiviteit: De alternatieve methode om het verlies van galzuur te bepalen is het tellen van de radioactiviteit in faecale monsters die worden genomen gedurende een bepaalde periode (bijvoorbeeld 7 dagen). Een dosis van 370 kBq (10 µCi, oranje/gele capsule) wordt hiervoor aanbevolen. Het is belangrijk dat de standaard geometrie gehandhaafd blijft en dat alle faeces verzameld wordt. Monsters van patiënten die gelijktijdig andere radionuclidische onderzoeken ondergaan, dienen slechts geteld te worden indien de faecale excretie van het andere radionuclide verwaarloosbaar klein is of indien de signaalverwerkingsapparatuur van het telapparaat selectief de ⁷⁵Se-gammalijnen kan tellen. **Contra-indicaties:**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Er moet altijd rekening worden gehouden met het optreden van overgevoeligheidsreacties. Adequate reanimatievoorzieningen moeten onmiddellijk beschikbaar zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur aan patiënten met een ernstige leveraandoening of obstructie van de galwegen, want bij deze aandoeningen wordt de stralingsdosis voor de lever aanzienlijk vergroot. Dit geneesmiddel bevat 71,04 mg natrium per capsule. Dit moet in aanmerking worden genomen bij patiënten op een natriumarm dieet.

Bijwerkingen: **Immuunsysteem-aandoeningen:** Niet bekend. **Overgevoeligheid.** **Farmacotherapeutische groep:** Technetium (^{99m}Tc) Macrosalb, deeltjes voor injectie, ATC Code: V09EB01. **Nummer van de vergunning voor het in handel brengen:** RVG 16191. **Afleverstatus:** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met MAH in NL: GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven (040-299 1000). **Datum:** Januari 2012

© 2015 General Electric Company – All rights reserved. GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company. SeHCAT is a trademark of GE Healthcare Limited.

References: 1. Smith MJ *et al.* J R Coll Physicians Lond 2000; 34 (5): 448-51. 2. Galatola G *et al.* Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 533-7. 3. Fernández-Bañares F *et al.* Am J Gastroenterol 2007; 102: 2520-8. 4. Basumani P *et al.* Gut 2008; 57 (Suppl I): A1-A172. 07-2015 JB32650NL/OS THE NETHERLANDS