

tijdschrift voor  
**NUCLEAIRE  
GENEESKUNDE**



**De PALLAS-reactor:** huidige status toegelicht

**Onderzoekers Marnix Lam en  
Fijs van Leeuwen in de Kijker**

**Kwaliteitsvisitaties anno 2018**

**PSMA-PET/CT bij prostaatkanker:**  
casus en literatuurbeschuwing

# LUTATHERA®

## INTRODUCING GEP-NETs' NEW HUNTER



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:  
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb:  
[www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

**Naam van het geneesmiddel:**  
Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie

**Farmaceutische vorm:**  
Oplossing voor infusie. Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

**De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame bestanddelen:**  
Eén ml oplossing bevat 370 MBq lutetium (<sup>177</sup>Lu)-oxodotretide op de datum en het tijdstip van kalibratie. De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor éénmalig gebruik is 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie.

LUTATHERA® is geïndiceerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinereceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuroendocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen. [www.lutathera.com](http://www.lutathera.com)

**Dosering en wijze van toediening:** Lutathera mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaceutica te hanteren in aangewezen klinische omgevingen en na evaluatie van de patiënt door een gediplomeerde arts. Alvorens de behandeling met Lutathera op te starten, moet beeldvorming van somatostatinereceptoren (scintigrafie of positronemissietomografie [PET]) de overexpressie van deze receptoren in het tumorweefsel bevestigen, waarbij de opname door de tumor ten minste even hoog moet zijn als de normale opname in de lever (tumoropnamescore  $\geq 2$ ). Daarnaast zijn vóór elke toediening en tijdens de behandeling, biologische tests vereist om de toestand van de patiënt opnieuw te beoordelen en het behandelprotocol indien nodig aan te passen (dosis, infusieinterval, aantal infusies). Zie de volledige SmPC voor meer informatie. Het aanbevolen behandelingschema voor Lutathera bij volwassenen bestaat uit 4 infusies van elk 7.400 MBq. Het aanbevolen interval tussen elke toediening is 8 weken, hetgeen kan worden verlengd tot 16 weken in geval van toxiciteit waarvoor de dosis moet worden aangepast (DMT, dose modifying toxicity). Om de nieren te beschermen moet een aminozuuroplossing intraveneus worden toegediend. Zie de volledige SmPC voor meer informatie. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 370 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, is het volume van de oplossing aangepast tussen 20,5 ml en 25,0 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de infusie te verschaffen. Lutathera moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende ongeveer 30 minuten, tegelijk met een aminozuuroplossing, via een contralaterale intraveneuze infusie (aparte intraveneuze katheter en gestart 30 minuten vóór de infusie van Lutathera). Het geneesmiddel mag niet als bolus worden geïnjecteerd. Premedicatie met anti-emetica dient 30 minuten voor de aanvang van de infusie van de aminozuuroplossing te worden geïnjecteerd. De aanbevolen infusiemethode voor de toediening van Lutathera is de zwaartekrachtmethode. Tijdens de toediening dienen de aanbevolen voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Lutathera dient rechtstreeks vanuit de oorspronkelijke container te worden geïnjecteerd. De injectieflacon mag niet worden geopend en de oplossing mag niet worden overgebracht naar een andere container. Tijdens de toediening mag uitsluitend wegwerpmateriaal worden gebruikt. Het geneesmiddel dient te worden geïnjecteerd via een intraveneuze katheter die uitsluitend voor de infusie van dit geneesmiddel in de ader is geplaatst. Zie de volledige SmPC voor meer informatie over opslag, ruimte en benodigdheden alsmede de gedetailleerde toedieningsprocedure. In sommige omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Lutathera tijdelijk stop te zetten, de dosis na de eerste toediening aan te passen of de behandeling zelfs te staken. **Contra-indicaties:** Contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer een zwangerschap niet is uitgesloten en nierfalen met een creatinineklaring van  $< 30$  ml/min. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Bijzondere voorzorgen moeten worden genomen bij patiënten met morfologische afwijkingen van de nieren of urinewegen, urine-incontinentie, lichte tot matige chronische nierziekte met een creatinineklaring van  $\geq 50$  ml/min, hematologische toxiciteit hoger dan of gelijk aan graad 2 (CTCAE) voor de behandeling anders dan lymfopenie, botmetastase of die eerder chemotherapie hebben ontvangen. Laat optredend myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute leukemie (AL) zijn waargenomen na behandeling met Lutathera. Factoren zoals leeftijd  $> 70$  jaar, verminderde nierfunctie, cytopeniën bij aanvang, eerder aantal behandelingen, eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (in het bijzonder alkylerende middelen) en eerdere radiotherapie worden aangegeven als mogelijke risico's en/of voorspellende factoren voor MDS/AL. Crises als gevolg van overmatige afgifte van hormonen of biologisch actieve stoffen kunnen optreden na behandeling met Lutathera, daarom dient in sommige gevallen een nacht observatie van patiënten in het ziekenhuis te worden overwogen. Regels voor bescherming tegen radioactieve straling dienen te worden gevolgd, waaronder bijzondere voorzorgsmaatregelen in het geval van extravasatie en urine-incontinentie. Zie de volledige SmPC voor meer informatie of maatregelen voor de bescherming tegen radioactieve straling. Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dosis. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen zijn beenmergtoxiciteit met trombocytopenie, lymfopenie, anemie of pancytopenie. Nefrotoxiciteit met hematurie, nierfalen, proteïnurie. Bloedcreatinine verhoogd, misselijkheid, braken, vermoeidheid, electrocardiogram QT verlengd, hypertensie, overmatig blozen, hypotensie, dyspneu, abdominale distensie, diarree, abdominale pijn, constipatie, dyspepsie, gastritis, hyperbilirubinemie, alopecia, skeletspierstelselpijn, spierspasmen, acuut nierletsel, verhoogde leverfunctietesten.

#### Farmacotherapeutische Groep:

Overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX04

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Frankrijk

#### Nr. van de vergunning voor het in de handel brengen:

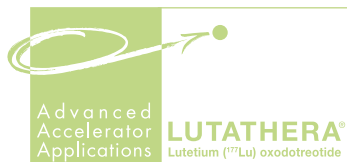
EU/1/17/1226/001

#### Algemene indeling voor de aflevering:

UR

#### Datum product informatie:

Oktober 2017



**IDB Holland bv**  
*From Atom to Image*

An Advanced Accelerator Applications company

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](mailto:sales@idb-holland.com)

[www.idb-holland.com](http://www.idb-holland.com)



## INHOUD

### BESCHOUWING

The PALLAS-reactor: a new horizon for nuclear medicine in the Netherlands  
*H.J. van der Lugt, T.M.H.E. Tielens, E.A.L. Geldermans* 1978

### ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Marnix Lam  
 "Op zoek naar een sleutelrol voor PET/CT beeldvorming bij het prostaatkarcinoom" 1982

### CASUSBESPREKING

Detecteerbaar PSA ondanks radicale prostatectomie bij een patiënt met prostaatkanker: waarde van PSMA-PET en plaats in de huidige richtlijnen  
*O.R. Brouwer, M.L. Donswijk, P.J. van Leeuwen, E. Vegt* 1984

### BESCHOUWING

De geschiedenis van visitaties: van een informeel bezoek tot de toetsing van normen  
*V.R. Krones* 1992

### ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Fijs van Leeuwen  
 "Meerdere signalen in de operatiekamer kunnen detecteren en daarop navigeren ter geleide van robot-geassisteerde prostaatkankerchirurgie" 1996

### ERRATUM

Erratum artikel "De klinische impact van PET/CT resolutie modellering op de interpretatie van PET/CT studies bij patiënten met een maligne lymfoom" 2000

### CASE REPORT

Clinical use of virtual reality for claustrophobia during PET/CT  
*H. Adams* 2002

### PROEFSCHRIFT

Breathing and metal artefact reduction in combined PET/CT imaging  
*C.S. van der Vos* 2004

Image guided surgery: clinical validation of lesion identification technologies and exploration of nerve sparing approaches  
*G.H. KleinJan* 2006

Multiple aspects of plasma cell dyscrasia  
*E. de Waal* 2010

Multimodal image-guided interventions using oncological biomarkers  
*M.A. Stammes* 2012

### DIENST IN DE KIJKER

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam  
*P. Baars, S. Jap-A-Joe, F. Sivro* 2014

**CURSUS- EN CONGRESAGENDA** 2018

## De zomer voorbij, op naar het jubileum

Nu het prachtige weer (aldus de één) / de verzengende hitte (aldus een ander) uit Nederland is vertrokken en de meeste mensen hun koffers weer aan de spreekwoordelijke wilgen hebben gehangen, verschijnt de derde editie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde in 2018. Hoewel de zomer zich normaliter kenmerkt als een tijd vol weinig relevant nieuws, waarin het moeilijk is de derde editie van het Tijdschrift gevuld te krijgen met interessante artikelen, ging het de afgelopen tijd vlot met de ingezonden stukken en hebben wij naar onze mening een goedgevulde editie voor ons liggen. Bij deze het verzoek vooral te blijven inzenden!

Afgelopen maand heeft de redactie de Adviesraad (zie het colofon achterin) gevraagd welke thema's en onderwerpen er volgens hen ontbreken. De respons was divers, met vele suggesties voor allerlei onderwerpen. Indien er buiten de Adviesraad om nog suggesties zijn voor bepaalde onderwerpen, dan vragen wij u die met ons te delen, zodat het TvNG voldoende recht kan doen aan alle aspecten en alle praktijken die onze wetenschappelijke vereniging rijk is.

Het vertrek van onze Vlaamse collega De Winter uit de redactie laat een plekje open voor een nieuw redactielid uit België. Na een korte zoektocht, is de redactie per 1 september gecompleteerd met collega dr. Gheysens van de Katholieke Universiteit Leuven. Wij zijn zeer verheugd dat de banden met onze zuidelijke burens aldus gehandhaafd kunnen worden en kijken uit naar de inbreng die collega Gheysens ongetwijfeld zal toevoegen.

Zoals inmiddels gebruikelijk, zal de volgende editie (de vierde van het jaar) een themanummer zijn. U heeft vast al meegekregen dat het nummer uiteraard in het teken zal staan van het 50-jarig bestaan van de NVNG. Het themanummer is reeds in een vergevorderd stadium en zal zeker gestalte geven aan de viering van het jubileum op 14 december a.s. in de Efteling.

De huidige editie van het Tijdschrift bevat een beschrijving van de stand van zaken van de PALLAS-reactor, interview met maar liefst twee onderzoekers die uitgelicht worden, een uitstekend overzicht van de recente ontwikkelingen betreffende de PSMA-PET/CT, een artikel over de vernieuwde visitatiemethode, een case report en meerdere proefschriften. Kortom, een nummer vol lezenswaardige stukken, met een mix van onderwerpen. Tot in 2019!

**Ben Bulten & Renato Valdés Olmos**  
**Hoofdredacteurs**

Coverfoto: Robot-geassisteerde resectie PSMA-avide lymfekliermetastase.  
Het beeld komt uit Onderzoeker in de Kijker, het interview met Fijs van Leeuwen.



# The PALLAS-reactor: a new horizon for nuclear medicine in the Netherlands

H.J van der Lugt, Msc, PhD (CEO)

T.M.H.E. Tielens, MSc, MBA (Manager Business Case & Financing)

E.A.L Geldermans, MSc (Communications Manager)

*Stichting Voorbereiding Pallas-reactor (PALLAS), Alkmaar*

**The PALLAS-reactor will replace the almost sixty years old High Flux Reactor (HFR) in Petten, 50 km north of Amsterdam in the Netherlands in 2025. PALLAS will play a crucial role in the supply chain for radiopharmaceutical products worldwide and in nuclear technology research. And there is more. The new facility in Petten will be the first privately financed nuclear reactor for the production of isotopes in the world. Seven years is still a long way to go but the Foundation Preparation Pallas-reactor is making progress every day.**



## Signing contract

Sitting: (Left to right): Robert Jan Feijen, Director Mobilis B.V, Lennart Koek, Director Croonwolter&dros B.V., Hermen van der Lugt, CEO PALLAS, Vicente Campenni, CEO INVAP

Standing: (Left to right): Bas van den Dungen, Director-General of Curative Care at the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport, Héctor Horacio Salvador, the Ambassador of Argentina, Jaap Bond, Vice-Governor of the province of Noord-Holland, Alberto Weretilneck, the governor of Río Negro Province, Erik Sieders (Ministry of Economic Affairs & Climate)

On Wednesday 24 January 2018, PALLAS announced that it selected the Argentinian-Dutch company ICHOS (INVAP and the TBI companies Croonwolter&dros - Mobilis), for the design and construction of the PALLAS-reactor. Bas van den Dungen, Director-General Curative Care at the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport, stated in the press release of PALLAS: "We are pleased that PALLAS takes a significant step by selecting the designer and constructor for the PALLAS-reactor. Almost 30,000 patients a day worldwide undergo medical examination or treatment using isotopes produced in the HFR at Petten. The continual availability of these isotopes, and the guarantee that they can be supplied at any given moment,

is crucial for many people, sometimes even a matter of life and death. Besides the guarantee of medical isotopes, the Netherlands can also continue to play a key role in nuclear medicine research development, and PALLAS is of great importance for employment in the Province of Noord-Holland."

Almost 30,000 patients a day means that in European hospitals, seventy percent of isotopes used for diagnostic procedures (e.g. cancer, cardiovascular diseases) and for treatment, originate from the current reactor in Petten. Globally, approximately thirty percent of isotopes for these purposes originate from Petten. To guarantee the long

term reliable supply of a wide range of medical isotopes, in 2012 the Dutch government decided to replace the HFR.

The PALLAS Foundation was founded on 16 December 2013 with the purpose to design and construct the reactor, to obtain the necessary licences, to develop a solid business case and to arrange private financing for the construction, exploitation, commissioning, operation and decommissioning of the PALLAS-reactor. The financing of PALLAS consists of a publicly funded phase followed by privately funded phases. For the publicly funded phase the Ministry of Economic Affairs and Climate (EZK), together with the Province of Noord-Holland, provided a loan of 80 million euros. The selection of consortium ICHOS for the design and construction as well as obtaining the required licences to construct PALLAS belong to the first phase. The next phases, the construction, commissioning and future decommissioning of the PALLAS-reactor, are planned to be financed privately.

### Flexibility

Since the signing of the contract in January 2018, PALLAS and ICHOS are making progress with the design of the reactor. It will be a pool-type reactor, which is able to deploy its neutron flux more efficiently and effectively than the current HFR, resulting in significant lower thermal power. The most important features of the PALLAS-reactor are its operational flexibility and annual operating time of over three hundred days a year. The PALLAS-reactor will provide the flexibility to be able to ensure the production of various (new) medical isotopes and to support their changing markets. In the next two years the design of the reactor will be further developed and optimised resulting in a design

that can be submitted for approval by the regulator ANVS (i.e. the Dutch Authority for Nuclear Safety and Radiation Protection).

### Permits

Building a nuclear facility requires a lot of permits from various government agencies. In 2018 PALLAS submitted the strategic environmental assessment (SEA) as part of a request to change the zoning plan of the municipality of Schagen. The revised zoning plan and the SEA together form the framework for a more detailed, complete and concrete design. For the realisation of this design, PALLAS will request the Nuclear Energy Act (NEA) permit from the ANVS. At the same time as submitting the NEA permit application, PALLAS must also submit several other documents. These include a detailed safety report, and a second environmental impact assessment providing a complete overview of the full scope of environmental impact from the detailed design.

### Robust business case

In addition to obtaining the necessary licences PALLAS developed a solid business case to attract private financing. Making a business case means an intensive process of external consultation, reviews and analyses, interviews with physicians, researchers, doctors, both large and small pharmaceutical companies, existing and potential customers and potential investors. The business case also includes analyses of the isotopes that are to be produced, rendering of additional services, a summary of all possible costs (for construction, the necessary fuels, the dismantling at the end of the reactor's service life, etcetera) and comprehensive market analyses. PALLAS and analysts expect that the market demand for medical isotopes will increase steadily in the years to come. This applies to

### High-level nuclear landscape working group

A number of ministries joined forces in 2017 in the 'Hoogambtelijke werkgroep nucleair landschap'. The report of 2017 included statements by many ministries about the necessity of a new reactor. Furthermore, they stated that the PALLAS reactor 'is currently the most advanced European initiative for meeting the future demand for medical radioisotopes'. According to the report, the international community also regards this as an advanced initiative, with the required knowledge infrastructure and necessary facilities already being available in the Netherlands. In 2018 the group stated: "PALLAS has a proven technology for the production of both diagnostic and therapeutic medical isotopes, and for research. PALLAS is well advanced in the preparation and has a solid business case. To limit the risks of shortages of medical isotopes, the government wants to advance with PALLAS. In 2020 the government will once again look at the market for medical isotopes and at initiatives such as PALLAS and Lighthouse."

diagnostic isotopes, but even more so to therapeutic isotopes. Even metastasized tumours can be treated with certain medical isotopes, such as lutetium-177. The extent to which production of medical isotopes can keep up with this increasing demand remains to be seen. After all, there is only a limited number of reactors, with most needing to be replaced in the coming years because they are between fifty and sixty years old. Therefore, hospitals, pharmaceutical companies and physicians fear that the supply reliability of medical

isotopes cannot be guaranteed in the future. This is why the advent of the PALLAS-reactor is seen as positive.

## Therapeutic isotopes

The production of the commonly used molybdenum-99 for diagnostic purposes will provide a good baseload for the PALLAS-reactor.

### Alternatives

Reactors are currently still the biggest producers of medical isotopes. The most important is the HFR in Petten (the Netherlands), closely followed by the BR2 in Belgium. The Safari in South Africa and the OPAL in Australia account for a smaller share of the global production. The Maria reactor in Poland and the LVR15 reactor in the Czech Republic are mainly important as so-called reserve capacity and also serve a specific local market. Except for OPAL all the reactors are fifty to sixty years old.

For some isotopes, a lot of effort is being placed on the search for alternative ways of production. There is a technique for producing medical isotopes via so-called cyclotrons, or accelerators. A number of medical isotopes can be produced on a large scale in a reactor, but not in an accelerator. Cyclotrons can produce isotopes such as iodine-123, thallium-201 and rubidium-82; they will never be able to replace reactors, but these two facilities can complement each other. One of the alternative techniques caught the attention of high-tech company ASML several years ago. The Lighthouse Initiative hopes to produce the molybdenum-99 isotope in the future. This project is still in an early development stage, and the technique still needs to be proven.

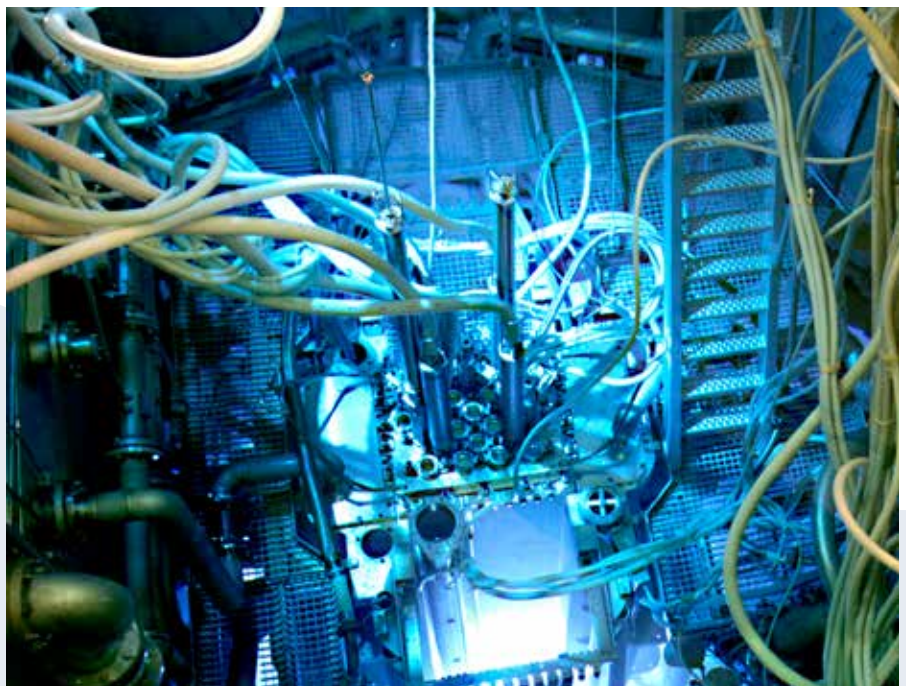
In addition, the use of therapeutic applications of medical isotopes is likely to gain ground in the coming years. This segment is therefore an appealing growth market for the PALLAS-reactor. In addition, PALLAS will also focus on and support relevant nuclear research, e.g. in collaboration with nuclear medicine specialists in the Netherlands on new potential applications of isotopes. The PALLAS-reactor will be able to operate over three hundred days a year, providing a far higher availability compared to many existing nuclear reactors. This offers more supply reliability for patients.

### Nuclear Health Centre

In cooperation with NRG, the internationally operating nuclear service provider based in Petten, PALLAS is preparing to set up a Nuclear Health Centre, so that not only basic 'target' irradiation services are provided, but also the next step in the chain towards chemical and possibly medical processing of radiated

On behalf of the Ministry of Economic Affairs and Climate (EZK) and the Province of Noord-Holland the business case and the financing strategy of PALLAS were assessed by the Dutch consulting firm Strategy& (part of PWC) in 2017 and in the beginning of 2018. One of the conclusions of Strategy& was: "The business case is realistic and robust and PALLAS has a good position to become a global player in the medical isotope market." In April of 2018 the Ministry of EZK transferred PALLAS to the Ministry of Health, Welfare and Sport.

material. This would allow PALLAS to expand its range of activities, while saving costs for customers. It is a major advantage for PALLAS to be able to tap into the vast knowledge and experience of the people at NRG. What is more, as soon as the HFR has been phased out, PALLAS can ensure



HFR-reactor in Petten (source NRG)





Airview Petten

a seamless transition of the customers to the new PALLAS-reactor. This will create a substantial customer base right away.

### Costs isotopes

In several countries, the production chain for medical isotopes is subsidised by the national government to various degrees. An international agreement between governments has been concluded to stop this practice. PALLAS also has to abide by this policy. Unfortunately, the agreement has not yet been implemented by all relevant governments. There is therefore no honest and transparent international level playing field for investors in PALLAS. That is why PALLAS is talking with the national government to more strongly urge for - at least within the EU - a level playing field without undue public subsidies to nuclear reactors. Medical specialists are concerned that the prices will rise when PALLAS will be a privately owned company. There

is no urgent need for these concerns. As for many other pharmaceutical products prices will be determined by the market, and demand and supply are leading. Realising the PALLAS-reactor increases the supply to the market.

### Financing

Based on talks with potential national and international private investors, PALLAS believes there is a lot of available capital for a profitable investment. Meetings with investors range from socially motivated investors to private equity firms, from financiers of pharmaceutical companies to investment funds specialised in infrastructure. PALLAS is an investment opportunity that is, without exception, regarded as unique; after all, this will be the first privately financed facility for the production of isotopes in the world. The fact that the designer and constructor of the reactor are also willing to invest is considered to be an

encouraging sign. The possible risks for investors when investing in the PALLAS-reactor are also discussed. As long as no irrevocable permit has been granted for the construction of the reactor, many investors are still hesitant, which was expected. They cannot invest until they are sure that the permit to build PALLAS is in place. Another risk for investors is the relatively long payback period, as the PALLAS reactor will not be operational until 2025. The fact that PALLAS will be the first fully privately funded reactor makes some investors more careful, as there is no comparable experience in the private sector.

The current financing provided by the State, a loan of eighty million euros, will be sufficient until the beginning of 2020, approximately the moment of the NEA permit application.

For more information please contact PALLAS:

## Marnix Lam

*“Op zoek naar een sleutelrol voor PET/CT beeldvorming bij het prostaatcarcinoom”*

In samenwerking met collega's uit de Utrechtse regio, waaronder nucleair geneeskundige dr. Jules Lavalaye en uroloog dr. Harm van Melick (St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein), en nucleair geneeskundige dr. John de Klerk en uroloog dr. Anko Kooistra (Meander Medisch Centrum Amersfoort) leidt prof. dr. Marnix Lam (Berkel en Rodenrijs, 1975) vanuit het UMC Utrecht het onderzoek naar bepaling van de diagnostische accuratesse van PET/CT met <sup>68</sup>Ga-PSMA voor primaire stadiëring bij het prostaatcarcinoom. Het project ontvangt subsidie van de KWF Kankerbestrijding en is enkele maanden geleden gestart.

### Interview

**PET/CT met PSMA-gebaseerde tracers is in de laatste jaren sterk toegenomen. Het onderzoek is echter**

**met name gebruikt bij patiënten met verdenking recidief. Welke patiënten komen in aanmerking voor uw studie? Wordt de inclusie bepaald door een nomogram met indeling van risicogroepen? Zo ja, welke?**

Vanaf het moment dat <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in de Utrechtse regio geïntroduceerd werd ging het hard. In eerste instantie werd het vooral ingezet voor de detectie van ziekte bij een biochemisch recidief. Daarbij presteerde deze techniek zoveel beter dan <sup>18</sup>F-choline PET/CT dat het al snel ingezet werd bij lage PSA waarden. Het gevolg was dat we niet alleen aanvragen kregen voor patiënten met een biochemisch recidief, maar ook ter geleiding van een prostaatbiopsie in de primaire setting, en meer en meer voor de stagering bij de primaire diagnostiek (bijvoorbeeld patiënten met een hoog

risico op metastasen bij een negatief skeletscintigram, of co-morbiditeit die een lymfeklierdissectie compliceert). Ondanks het succes dat we daarmee boekten in de klinische praktijk werd de vraag steeds luider om deze techniek in een prospectieve studie te valideren. Het primaire eindpunt van de PEPPER studie (*PSMA PET/CT in Primary Staging of Prostate Cancer*) is de diagnostische accuratesse van <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT voor de detectie van lymfekliermetastasen bij patiënten met een primair gediagnosticeerd prostaatcarcinoom. Patiënten met een indicatie voor een diagnostische (uitgebreide) lymfeklierdissectie komen in aanmerking. Die indicatie wordt tijdens een multidisciplinair overleg gesteld, mede aan de hand van een nomogram (i.e. het Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-nomogram). Hierbij wordt aan de hand van klinische, biochemische en pathologische informatie een kans berekend op het hebben van lymfekliermetastasen. Bij een kans van tenminste 10% is de ingreep geïndiceerd, al kan de cut-off hiervoor per ziekenhuis iets verschillen.

**De huidige richtlijn prostaatcarcinoom (versie 2.1 bij Oncoline) betreft voornamelijk PET/CT en het gebruik van (fluoro)choline met een nogal bescheiden verwijzing naar PSMA. Verwacht u met deze studie een definitieve vervanging van (fluoro)choline door PSMA en tevens een uitbreiding van de rol van PET/CT bij het prostaatcarcinoom?**

Door toedoen van collega nucleair geneeskundige Wouter Vogel (AVL Amsterdam) is bij de overwegingen rond PET/CT in de richtlijn in 2016 toegevoegd: 'Inmiddels is aangetoond dat de diagnostische waarde van choline



PET/CT ook kan worden bereikt met het onderzoek PSMA PET/CT [Morigi, 2015]. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit onderzoek een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft en al bij een lagere PSA waarde een klinisch relevante opbrengst kan geven [Afshar-Oromieh, 2014]. Daarnaast heeft het onderzoek een lagere stralingsbelasting en in sommige gevallen een lagere kostprijs. In centra waar PSMA PET/CT beschikbaar is, kan dit onderzoek de choline PET/CT vervangen voor (her) stadiëring van prostaatcarcinoom. Inmiddels is choline PET/CT vrijwel overal in Nederland in de klinische praktijk vervangen door PSMA PET/CT. Desalniettemin is validatie zeer belangrijk, niet alleen wat betreft diagnostische accuratesse, maar ook wat betreft kosteneffectiviteit. Het is onze verwachting dat PSMA PET/CT bij de primaire staging van prostaatcarcinoom patiënten met een intermediaire tot hoog risico op metastasen een significant aantal nutteloze lymfeklierdissecties kan voorkomen, of het beleid in de goede richting kan sturen.

**De sensitiviteit van choline PET/CT werd sterk gerelateerd aan de mate van serum PSA waarden. Wordt met PSMA een hogere sensitiviteit en specificiteit dan bij lagere PSA waarden verwacht?**

Voor <sup>18</sup>F-choline PET/CT hielden we een grenswaarde van 5 ng/ml aan, maar voor <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT lieten we die grens al snel helemaal varen, mede ondersteund door vroeg wetenschappelijk werk uit Duitsland [Afshar-Oromieh, 2014]. Dat liet zien dat de resultaten van <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT ook bij zeer lage waarden positief waren, letterlijk en figuurlijk. Maar ook deze eerste resultaten zullen prospectief gevalideerd moeten worden.

**Uw studie is gebaseerd op het gebruik van <sup>68</sup>Ga-PSMA. Al enige tijd zijn er ook met fluor-18 gelabelde**

**tracers voor diagnostiek bij het prostaatcarcinoom in Nederland beschikbaar. Zullen de uitkomsten van uw studie ook van toepassing zijn voor deze vergelijkbare tracers?**

Nee, de resultaten van de PEPPER studie zijn alleen van toepassing voor <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT. Om die reden is onder leiding van uroloog Andre Vis en nucleair geneeskundige Daniela Oprea-Lager (Amsterdam UMC) de SALT studie (*Staging with PSMA prior to Lymph node dissection in patients with prostatic Tumors*) gestart. Als PEPPER & SALT vormen deze twee onafhankelijke studies een gezamenlijk paar met dezelfde studieopzet. In de SALT studie wordt de diagnostische accuratesse van het <sup>18</sup>F gelabelde PSMA 2-(3-(1-carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid ([<sup>18</sup>F]DCFPyL) bestudeerd. De verwachting is dat [<sup>18</sup>F]DCFPyL een verdere verbetering met zich mee zal brengen ten aanzien van resolutie, logistiek en kosten. Promovendi Ludwike van Kalmthout (UMC Utrecht) en Bernard Jansen (Amsterdam UMC) werken samen om de resultaten van PEPPER & SALT met elkaar te kunnen vergelijken. Inmiddels wordt onder leiding van uroloog Jean-Paul van Basten en nucleair geneeskundige Rick Hermsen (CWZ, Nijmegen) ook de MINT studie opgezet, als derde broertje van de PSMA studies, waarbij de diagnostische accuratesse van <sup>18</sup>F-PSMA-1007 onderzocht zal worden. Deze landelijke samenwerking geeft de unieke mogelijkheid om deze verschillende technieken met elkaar te kunnen vergelijken.

**Is uw studie multicentrisch? Wordt hier een kosten-batenanalyse in meegenomen?**

De PEPPER studie is een multicenter studie. We zijn gestart in de Utrechtse regio (AZ Nieuwegein, Meander MC Amersfoort, UMC Utrecht), maar

inmiddels zijn ook het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem en het AVL in Amsterdam aangehaakt. In alle bovengenoemde studies wordt het kostenaspect meegenomen. Zoals bij alle PET/CT diagnostiek het geval is, is de hoge sensitiviteit van PSMA PET/CT in vergelijking met alternatieve diagnostiek een sterk punt. De hoge sensitiviteit van PSMA PET/CT heeft de potentie om ingrepen te sturen, beleid te veranderen, en ingrepen te voorkomen. De verwachting is dat we met prospectief onderzoek in staat zullen zijn kosteneffectiviteit aan te tonen.

Er zijn echter wel belangrijke openstaande vragen. Zo wordt alternatieve diagnostiek, zoals skeletscintigrafie, ingezet voor de bepaling van het 'ziekte volume'. In fase 3 onderzoek werd aangetoond dat op basis van dit ziekte volume besloten kan worden of vroege inzet van chemotherapie wel of niet nuttig is. Hoe implementeren we deze beslisboom in de klinische praktijk, gebruikmakend van PSMA PET/CT in plaats van skeletscintigrafie? De hogere sensitiviteit van PSMA PET/CT zal automatisch leiden tot een groter ziekte volume dan skeletscintigrafie, waardoor beslisregels van studies gebaseerd op skeletscintigrafie niet 1-op-1 overgenomen kunnen worden. Daarnaast rijst de vraag of het gebruik van meerdere PSMA-tracers naast elkaar een wenselijke ontwikkeling is? Niet alleen validatie, standaardisatie, protocollering en implementatie in richtlijnen worden daarmee complexer, maar bijvoorbeeld ook samenwerking in multicenter studies. Idealiter leidt de landelijke samenwerking binnen de PEPPER, SALT, en MINT studies tot consensus en aanbevelingen ten aanzien van het gebruik van PSMA PET/CT bij prostaatcarcinoom patiënten.

*m.lam@umcutrecht.nl* ♦

# Detecteerbaar PSA ondanks radicale prostatectomie bij een patiënt met prostaatkanker: waarde van PSMA-PET en plaats in de huidige richtlijnen

O.R. Brouwer, MD, PhD<sup>1</sup>; M.L. Donswijk, MD<sup>2</sup>; P.J. van Leeuwen, MD, PhD<sup>1</sup>; E. Vegt, MD, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Urologie, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

<sup>2</sup>Nucleaire Geneeskunde, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

## Abstract

**Brouwer OR, Donswijk ML, van Leeuwen PJ, Vegt E. Restaging patients with biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: the value of PSMA-PET; case report and current guidelines.**

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeted positron emission tomography (PET) is an emerging imaging modality for both initial and restaging of prostate cancer. Recent studies show promising results regarding its ability to detect low volume recurrent or metastatic prostate cancer. To date, <sup>68</sup>Ga labelled PSMA ligands are the most investigated PSMA tracers and already have shown significantly higher sensitivity in biochemically recurrent disease than conventional imaging (CT, MRI, bone scintigraphy) and choline-PET. In primary staging, sensitivity of <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT for detection of lymph node metastases is reported to be 32-66%, surpassing other imaging modalities. <sup>18</sup>F-PSMA-PET/CT shows comparable or even superior results. Although <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT is increasingly used in daily practice, there is still a lack of large prospective studies, and its indications are not clearly described in the current Dutch guidelines. Here we present a case of a 74-year-old male with biochemical recurrence after prostatectomy, demonstrating the value of PSMA-PET/CT for

restaging of prostate cancer. Also, we discuss recent literature and current guidelines.

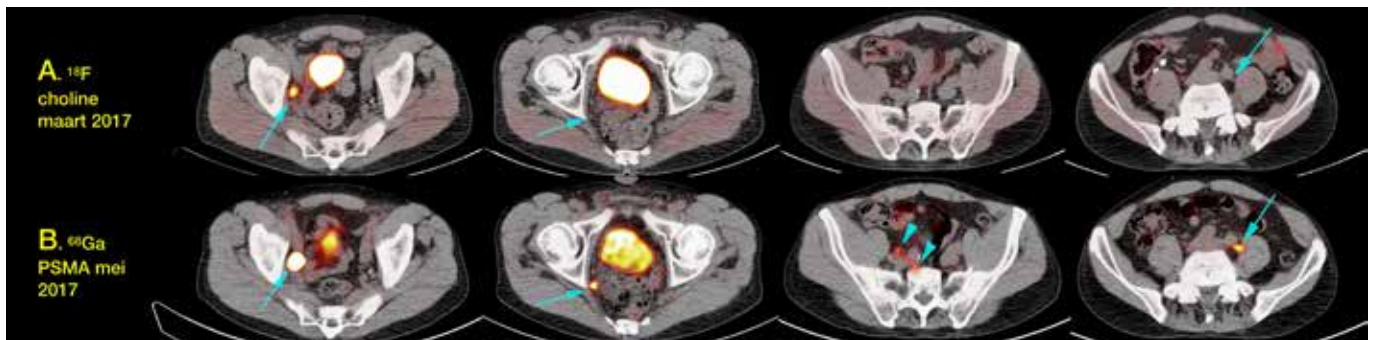
**Tijdschr Nucl Geneesk 2018; 40(3):1984-1991.**

## Achtergrond

Voor de stadiëring bij prostaatkanker heeft conventionele beeldvorming (CT, MRI, botsintigrafie) een beperkte sensitiviteit voor het aantonen van bot- en lymfekliermetastasen. De PET/CT scan gericht op het prostaatspecifieke membraanantigen (PSMA) is een beeldvormende modaliteit die de laatste jaren in opkomst is, met significant hogere sensitiviteit dan conventionele beeldvorming en choline-PET. Sinds de klinische introductie wordt de PSMA-PET/CT scan frequent ingezet voor zowel de initiële stadiëring als herstadiëring bij een stijgend PSA na primaire behandeling van prostaatkanker. Hoewel de PSMA-PET/CT dus toenemend gebruikt wordt in de kliniek, is er nog een gebrek aan voldoende prospectieve onderzoeken, en de indicaties zijn dan ook nog niet duidelijk omschreven in de huidige richtlijnen. Aan de hand van een casus lichten wij de huidige plaats en toekomstige mogelijkheden van PSMA-PET/CT toe.

## Casusbeschrijving

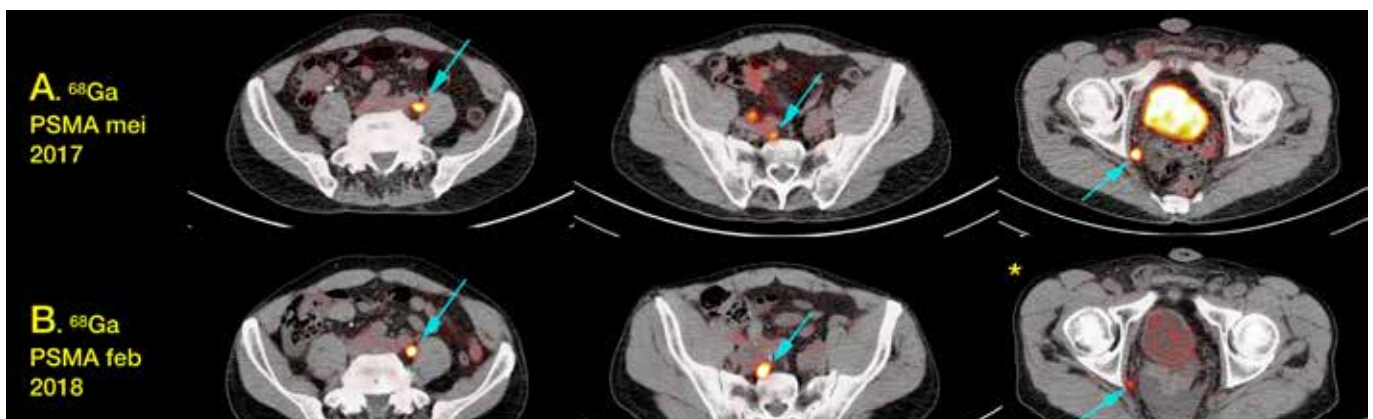
Een 74-jarige man presenteerde zich elders in november 2016 met een klinisch T1cNxM0 prostaatscarcinoom met een Gleasonscore 3+4=7 en een initieel serum prostaatspecifiek antigeen (PSA) van 28 ng/mL. Hij onderging in december 2016 een robot-geassisteerde prostatectomie waarbij de definitieve PA een pT2aNxMxR0 Gleasonscore 4+4=8 adenocarcinoom toonde. Het postoperatief PSA bleef echter detecteerbaar ondanks de radicale resectie, duidend op residuale ziekteactiviteit van prostaatscarcinoom. In maart 2017 werd een <sup>18</sup>F-fluorcholine PET/CT vervaardigd bij een PSA van 8,9 ng/mL. Deze toonde een solitaire kliermetastase in de rechter obturatorloge zonder tekenen van lokaal recidief of metastasen elders. De patiënt werd hierop verwezen naar ons ziekenhuis om salvage behandelingsopties (secundaire poging tot curatie of uitstel van hormonale therapie) te bespreken. Ter herstadiëring werd in mei 2017 een <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT verricht bij een PSA van inmiddels 14 ng/mL. Deze toonde conform de <sup>18</sup>F-fluorcholine PET/CT sterk verhoogde traceropname in een in essentie ongewijzigde gering vergrote klier in de rechter obturatorloge van 1,1 cm (figuur 1). Additioneel ten opzichte van de fluorcholine PET/CT werd een viertal kleine klieren met verhoogde traceropname gezien in het bekkengebied, drie rechts



Figuur 1.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT toont meer metastasen dan  $^{18}\text{F}$ -fluorcholine-PET/CT.

A:  $^{18}\text{F}$ -fluorcholine-PET/CT in maart 2017 toont een solitaire kliermetastase in de rechter obturatorloge.

B:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT twee maanden later toont dezelfde kliermetastase in de rechter obturatorloge, en additionele bekkenkliermetastasen rechtszijdig (3x) en linkszijdig (1x).



Figuur 2.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT na eerste salvage behandeling

A:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT in mei 2017.

B:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT na salvage bekkenklierdissectie toont residuale bekkenkliermetastasen rechtszijdig (2x) en linkszijdig (1x).

\* NB opvallend detail: de activiteit in de kliermetastase rechts laag in het bekken is beduidend lager op de scan in februari 2018, en ook de urine-activiteit is beduidend lager. Dit wordt waarschijnlijk verklaard door een deels paravasale injectie van het radiofarmacon bij de scan in februari 2018 waardoor de biodistributie vertraagd is.

en één links. In ons multidisciplinair overleg (MDO) werd geconcludeerd dat de salvage behandelingsopties bestonden uit 1) robot-geassisteerde uitgebreide pelviene klierdissectie beiderzijds of 2) externe bestraling van klieren in het bekkengebied in combinatie met anti-androgene hormoontherapie. Gezien de vrij forse klier in de rechter obturatorloge en met het oog op het toxiciteitsprofiel, werd de voorkeur gegeven aan een uitgebreide bekkenklierdissectie. In augustus 2017 werd de klierdissectie uitgevoerd, waarbij de PA aan de rechterzijde in totaal vijf tumorpositieve lymfeklieren toonde (van de in totaal elf geëxideerde klieren), waarvan de

grootste een diameter van 2,0 cm had, en in drie klieren ook extranodale groei werd gezien. Links werd één tumorpositieve lymfeklier met een diameter van 0,6 cm gevonden, bij in totaal acht geëxideerde klieren. Eind september, acht weken postoperatief, werd een gedaald, maar nog altijd verhoogd PSA van 4,4 ng/mL gemeten, dat opliep naar 6,2 ng/mL eind december 2017. Een nieuwe  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT in februari 2018 toonde een drietal kliermetastasen rechts in het bekken, welke op voorgaande PET ook gezien werden en blijkbaar niet geresceerd waren bij de bekkenklierdissectie (figuur 2). De nog resterende

salvage behandelingsoptie, bekkenklierbestraling in combinatie met anti-androgene hormoontherapie voor de duur van drie jaar, werd vanaf maart 2018 ingezet. De bestraling werd goed verdragen. Patiënt is inmiddels weer in follow-up en het laatste PSA gemeten in juni 2018 laat een daling zien tot 0,5 ng/mL onder anti-androgene hormoontherapie.

### Beschouwing

De bovenbeschreven casus illustreert de complexe besluitvorming rondom de patiënt met een biochemisch recidief na primaire behandeling van prostaatkanker, en is een voorbeeld van hoe PSMA-PET/CT in staat is om

meer prostaatkankermetastasen aan te tonen dan choline-PET. Ook laat deze casus zien dat er vaak meerdere salvage behandelingsopties zijn, maar dat het inzetten hiervan niet per definitie leidt tot langere (biochemisch recidiefvrije) overleving. In de huidige casus betreft het een patiënt met een initieel al relatief hoog PSA (28 ng/mL) die bij primaire diagnose op basis van MRI prostaat en botscan was gestadieerd als N0M0. Daarnaast was op basis van het klinische T-stadium, het aantal positieve prostaatbiopten, en de beperkte Gleasonscore (3+4) geen indicatie voor een pelviene lymfeklierdissectie ten tijde van de prostatectomie. Bij definitieve PA bleek uiteindelijk sprake van een Gleasonscore 4+4=8 prostaatkanker. De bevinding dat het PSA postoperatief, ondanks de radicale resectie, slechts gedaald was tot 8,9 ng/mL is opvallend. Achteraf kan men concluderen dat er preoperatief al sprake was van lymfogene metastasen, die niet gediagnosticeerd

waren op basis van de conventionele beeldvorming. Dit benadrukt het nut van verbetering van de primaire stadiëring van prostaatkanker, en het is te verwachten dat PSMA-PET/CT ook hierin een steeds grotere rol zal gaan spelen. In dit artikel bespreken wij de huidige positie van PSMA-PET/CT aan de hand van een literatuurbespreking en analyse van de richtlijnen.

### Definities

Na primaire, in opzet curatieve behandeling van prostaatkanker door middel van radicale prostatectomie of brachytherapie / externe radiotherapie worden patiënten vervolgd aan de hand van periodieke PSA-controles. Er is sprake van een biochemisch recidief na radicale prostatectomie bij een PSA-waarde  $\geq 0,2$  ng/mL (bij twee opeenvolgende metingen). Dit treedt op bij 20-30% van de patiënten binnen vijf jaar na prostatectomie. De definitie van biochemisch recidief na (externe) radiotherapie is een PSA-waarde van 2,0 ng/mL boven

de nadir (laagst gemeten waarde na radiotherapie) (1). Mogelijke oorzaken van een biochemisch recidief zijn een lokaal recidief (in de prostaat of prostaatloge), regionale kliermetastasen, of afstandsmetastasen. Het is belangrijk om per patiënt de oorzaak van een biochemisch recidief te identificeren, om te selecteren welke patiënten potentieel baat hebben bij welke salvage behandeling, zoals een lymfeklierdissectie, bekkenklierbestraling of stereotactische bestraling van oligometastasen, en om zinloze behandeling met curatieve intentie te voorkomen bij patiënten met uitgebreide afstandsmetastasen.

### Het prostaatspecifieke membraan-antigen (PSMA)

PSMA is een type-II-transmembraaneiwit, dat een hogere expressie vertoont in prostaatkankercellen dan in normale prostaatcellen. De expressie neemt toe bij hogere gradering /

Tabel 1. Huidige aanbevelingen betreffende PSMA-PET/CT in de Nederlandse en Europese prostaatkankerrichtlijnen.

Richtlijn	Aanbevelingen PSMA-PET	Level of evidence
IKNL prostaatcarcinoom 2016	In centra waar PSMA-PET/CT beschikbaar is, kan dit onderzoek de choline-PET/CT vervangen voor (her) stadiëring van prostaatcarcinoom.	niet gespecificeerd
EAU (European Association of Urology) 2018	Bij biochemisch recidief na prostatectomie: Verricht alleen beeldvorming als het mogelijk klinische consequenties heeft en salvage therapie wordt overwogen. Verricht dan bij een PSA >1 ng/mL een PSMA-PET/CT indien deze beschikbaar is, of anders een choline-PET/CT	2b / zwak
	Bij biochemisch recidief na radiotherapie: Maak een multiparametrische MRI om het recidief te lokaliseren en de biopsie te richten in patiënten waarbij salvage therapie wordt overwogen.	3 / sterk
	Verricht een PSMA-PET/CT (indien beschikbaar) of choline-PET/CT om lymfeklier- en afstandsmetastasen uit te sluiten bij patiënten die fit genoeg zijn voor eventuele salvage therapie.	2b / zwak

Gleasonscores. De PSMA-expressie is verhoogd in 90-100 % van de primaire prostaatumoren en ook in lymfeklier- en botmetastasen. PSMA komt ook tot expressie in lever, milt, dunne darm, speekselklieren, zenuwganglia en in andere benigne en maligne tumoren, in het bijzonder op de nieuwgevormde vaten in tumoren (2). PSMA-PET/CT is klinisch geïntroduceerd in 2011. De meest gebruikte tracer is <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (ook bekend als HBED-CC), maar <sup>18</sup>F-gelabelde tracers zijn sterk in opkomst (3). Alle klinisch gebruikte tracers worden uitgescheiden via de urine; activiteit in de ureteren, blaas en nieren kan soms de beoordeling van het prostaatbed en de (pelviene) lymfeklieren bemoeilijken.

### Positie binnen de huidige richtlijnen

Sinds de introductie neemt het aantal PSMA-PET/CT-voorzorgingen snel toe. Dit leidt reeds tot een verandering van beleid in de dagelijkse praktijk in een toenemend aantal centra. In de huidige Nederlandse richtlijnen zijn de indicaties voor PSMA-PET echter nog niet gedefinieerd (tabel 1, IKNL 2016). Hierin staat alleen vermeld dat inmiddels is aangetoond dat de diagnostische waarde van choline-PET/CT ook kan worden bereikt met PSMA-PET/CT, en dat er sterke aanwijzingen zijn dat dit onderzoek een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft, en al bij lagere PSA-waardes een klinisch relevante opbrengst kan geven. Het advies luidt dat in centra waar PSMA-PET/CT beschikbaar is, dit onderzoek de choline-PET/CT kan vervangen voor (her)stadiëring van prostaatacarcinoom. Momenteel wordt de Nederlandse richtlijn gerevisieerd, waarbij ook de waarde van PSMA-PET/CT voor (her)stadiëring systematisch wordt uitgezocht. In de recent bijgewerkte Europese Urologierichtlijn (EAU 2018) komt de huidige positie van PSMA-PET/CT uitgebreider aan bod. Hierin wordt

gesteld dat <sup>68</sup>Ga- of <sup>18</sup>F-PSMA-PET/CT de detectie van prostaatkanker gerelateerde laesies verbetert (vergeleken met conventionele beeldvorming zoals de botscan) en daardoor in toenemende mate wordt gebruikt.

Wat betreft de rol bij initiële stadiering wordt benadrukt dat er nog beperkt wetenschappelijk bewijs is op dit gebied, maar dat de studies die er zijn een significant betere sensitiviteit en specificiteit laten zien dan de botscan. Er wordt gesteld dat verscheidene recente studies aantonen dat PSMA-PET/CT kan leiden tot een verandering in het beleid, maar dat er nog geen bewijs is dat deze verandering ook leidt tot een betere uitkomst voor de patiënten (4). Er wordt derhalve geconcludeerd dat er nog te weinig bewijs is om de botscan en CT helemaal te vervangen door PSMA-PET/CT, en dat het nog onduidelijk is wat de beste behandeling is voor de patiënten bij wie met PSMA-PET/CT metastasen worden ontdekt in een vroeger stadium dan voorheen (5). De waarde bij patiënten met een biochemisch recidief is volgens de richtlijn beter onderzocht, ondanks dat de meeste studies retrospectief van aard zijn. Er wordt geconcludeerd dat PSMA-PET/CT sensitiever is dan choline-PET/CT, met name bij PSA-waardes <1 ng/mL. Bij een negatieve choline-PET/CT kan met behulp van PSMA-PET/CT tot in 44% van de patiënten wel de lokalisatie van het biochemisch recidief aangetoond worden (6). Er wordt beschreven dat PSMA-PET/CT kan helpen patiënten te stratificeren in degenen die wel baat hebben bij salvage radiotherapie bij een biochemisch recidief na prostatectomie versus degenen die hier waarschijnlijk geen baat bij zullen hebben (bijvoorbeeld patiënten met afstandsmetastasen), maar dat nog onvoldoende langetermijndata beschikbaar zijn om harde conclusies te trekken. Bij een biochemisch recidief na primaire radiotherapie is

de belangrijkste voorspeller voor het slagen van gerichte salvage therapie (bv HDR brachytherapie, cryotherapie) voornamelijk de locatie van het recidief in de prostaat. Mogelijk kan PSMA-PET/CT ook van waarde zijn bij het bepalen hiervan, maar hier is nog te weinig bewijs voor. Daarom blijft een MRI-gerichte biopsie voornamelijk de gouden standaard. Omdat salvage therapie na radiotherapie in het algemeen substantieel meer morbiditeit met zich meebrengt, is de detectie van metastasen juist bij deze groep van belang, om deze groep de morbiditeit van een zinloze salvage behandeling te kunnen besparen. Daarom wordt geadviseerd om bij deze patiënten eerst onderzoek te doen naar eventuele klier- of afstandsmetastasen met PSMA-PET/CT of, indien niet beschikbaar, choline-PET/CT (tabel 1).

### Literatuurbespreking *PSMA-PET/CT bij biochemisch recidief na primaire therapie*

De waarde van PSMA-PET/CT is het beste onderzocht bij het biochemische recidief na in opzet curatieve therapie. In een studie met 319 patiënten die een <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT ondergingen bij een biochemisch recidief na primaire therapie, werd bij 83% van de patiënten een <sup>68</sup>Ga-PSMA-afwijking waargenomen (7). Er was een duidelijke correlatie tussen de kans op het vinden van een PSMA-positieve afwijking (de detectiekans) en de hoogte van het PSA, met een detectiekans die opliep van 48% bij PSA-waardes ≤0,5 ng/mL tot 100 % bij PSA-waardes ≥20,0 ng/mL. Bij 42 patiënten werd een histologische bevestiging van de PSMA-afwijkingen verkregen. In deze groep werd de sensitiviteit berekend op 77% met een positief voorspellende waarde van 100%. Andere studies vonden vergelijkbare detectiekansen van tot 15-58% voor PSA-waardes van 0,2-0,5 ng/mL, 25-73% bij een

PSA tussen 0,5-1 ng/mL, 69-100% bij PSA waarden tussen 1-2 ng/mL, en 71-100% bij waarden >2 ng/mL (8,9). Naast de PSA-waarde zijn ook de Gleasonscore van de primaire tumor en de grootte van de metastase van invloed op de intensiteit van tracersopname (SUVmax) (10).

Het is belangrijk om ons te realiseren dat PSMA-PET/CT, ondanks haar relatief hoge sensitiviteit vergeleken met conventionele beeldvorming, nog steeds een onderschatting maakt van de hoeveelheid actieve ziekte, met name omdat zeer kleine prostaatankerlaesies onder de detectiegrens van PET vallen. In een eerdere prospectieve studie werden 0% van de lymfekliermetastasen <2 mm gedetecteerd met <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT, 60% van de lymfekliermetastasen van 2-5 mm en 86% van de lymfekliermetastasen ≥5 mm (10,11).

In een prospectieve multicenterstudie onder 323 patiënten met een biochemisch recidief veranderde <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT bij 62% van de patiënten het beleid vergeleken met conventionele beeldvorming. Dit kwam met name door een aanzienlijke afname in patiënten waarbij de oorzaak van het biochemisch recidief 'onbekend' bleef (77% vs. 19%,  $p < 0,001$ ) en de significante toename van patiënten met gedetecteerde metastasen (11% vs. 57%) (4). De potentiële klinische beleidsconsequenties van PSMA-PET werden ook onderzocht in een recente meta-analyse door Han et al. (12). Er werden 15 studies met in totaal 1163 patiënten geïnccludeerd. De gepoolde data lieten zien dat PSMA-PET/CT in ruim 50% van de patiënten tot een verandering in beleid leidde (95%-betrouwbaarheidsinterval 47-60%). Het aantal patiënten dat na een biochemisch recidief een vorm van radiotherapie ontving steeg van 56% naar 61%, voor chirurgie was er een stijging van 1% naar 7%, en voor de andere vormen van lokale therapie

was er een stijging van 1% naar 2%. Het aantal patiënten dat startte met systemische behandeling daalde juist van 26% naar 12%, en ook het aantal patiënten dat helemaal geen behandeling kreeg daalde, van 14% naar 11%.

### *Salvage behandeling bij een biochemisch recidief na primaire therapie*

De optimale behandeling voor mannen met een biochemisch recidief na primaire behandeling voor prostaatanker blijft een klinisch dilemma. Salvage radiotherapie is een bestraling op het prostaatbed na prostatectomie, en wordt geadviseerd indien er een vermoeden is op een lokaal recidief (zonder aanwijzingen voor lymfeklier- of afstandsmetastasen). Salvage bestraling is in potentie een curatieve behandeloptie bij een selectie van deze mannen. Echter, salvage radiotherapie kan gepaard gaan met een toename van incontinentie, erectiele dysfunctie en gastro-intestinale problemen (13). Dit maakt een goede patiëntselectie van essentieel belang. PSMA-PET/CT kan helpen om de mannen te selecteren die relatief goed zullen reageren op salvage bestraling, namelijk degenen bij wie geen metastasen in lymfeklieren of op afstand worden gevonden (ongeacht of PSMA-PET/CT wel of geen lokaal recidief in de prostaatloge aantoon). In een serie patiënten met biochemisch recidief, die zonder PET in aanmerking zouden komen voor lokale salvage radiotherapie, identificeerde <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT in 34% van de mannen ziekteactiviteit buiten het standaard radiotherapieveld (prostaatloge) (14). Bij deze 34% zou de standaard salvage radiotherapie waarschijnlijk weinig zinvol zijn, dus met behulp van PSMA-PET/CT kunnen bij hen onnodige bijwerkingen van deze behandeling worden voorkomen. Bij mannen die (tevens) een recidief

hebben op een andere plaats, zoals bijvoorbeeld de pelviene lymfeklieren, zal meer nodig zijn dan alleen lokale salvage (radio) therapie. Zo kan bijvoorbeeld gekozen worden voor een salvage lymfeklierdissectie, zoals bij de patiënt uit de huidige casusbespreking, of voor selectieve (mee)bestraling van de bekkenklierstations. Daarnaast is aangetoond dat het toevoegen van anti-androgeentherapie gedurende 24 maanden aan de salvage bestraling de totale en metastasenvrije overleving significant verbetert (15). Echter, voor de meeste salvage behandelingen bestaat nog weinig tot geen bewijs voor winst ten aanzien van totale of ziektespecifieke overleving, en is het doel met name uitstel van anti-androgene hormoontherapie (16).

### *PSMA-PET/CT bij initiële stadiëring voorafgaand aan primaire therapie*

De rol van PSMA-PET/CT voorafgaand aan primaire behandeling is in verhouding (nog) minder onderzocht. Maurer et al. waren een van de eersten die de diagnostische accuratesse van <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT voor lymfekliermetastasen voorafgaand aan radicale prostatectomie onderzochten, waarbij de pelviene lymfeklierdissectie als gouden standaard diende (17). In een groep van 130 patiënten werden bij 41 patiënten (32%) lymfekliermetastasen gevonden. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT (sensitiviteit 65,9%; specificiteit 98,9%) deed het daarbij significant beter dan CT- of MRI (sensitiviteit 43,9%; specificiteit 85,4%). In een prospectieve studie toonde <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT een sensitiviteit van 64% voor de detectie van lymfekliermetastasen, de specificiteit was 95%, de positief voorspellende waarde 88%, en de negatief voorspellende waarde 82%. Een recente studie van Van Leeuwen et al., waarbij 140 gemiddeld of hoog risico prostaatankerpatiënten werden geïnccludeerd, toonde een sensitiviteit



en specificiteit van respectievelijk 53% en 88% voor  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT, versus 14 en 99% voor MRI (14). De patiënten met aanwijzingen voor lymfekliermetastasen op PSMA-PET/CT hadden significant meer kans op een PSA-residu na prostatectomie met lymfeklierdissectie dan de patiënten met een negatieve PSMA-scan (17% vs. 50%,  $p < 0,05$ ). Concluderend doet PSMA-PET het dus beter dan de conventionele beeldvormende technieken wat betreft primaire stadiëring en kan een positieve PSMA-PET mogelijk dienen als voorspeller voor curatie na primaire behandeling. Dit kan van waarde zijn voor de informatievoorziening aan patiënten voorafgaande aan primaire behandeling van prostaatkanker.

#### *Vergelijking met choline-PET*

Voor de opkomst van PSMA-PET werd choline-PET veel gebruikt voor de herstadiëring van patiënten met een biochemisch recidief.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT geeft een hogere detectiekans vergeleken met choline-PET/CT (zowel  $^{11}\text{C}$ -choline als  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine), met name bij PSA-waardes  $< 1$  ng/mL (18). Bluemel et al. onderzochten de waarde van  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bij patiënten met een biochemisch recidief met een negatieve fluorocholine-PET/CT.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bleek in 44% van deze patiënten wel een metastase aan te kunnen tonen (6). Subgroepanalyse toonde detectiekansen van 28,6%, 45,5%, en 71,4% voor PSA-waarden van 0,2 tot 1,0 ng/mL, 1 tot 2 ng/mL, en hoger dan 2 ng/mL, respectievelijk.

#### *$^{18}\text{F}$ -PSMA-PET/CT*

$^{18}\text{F}$ -PSMA tracers brengen enkele technische voordelen met zich mee, zoals gecentraliseerde en commerciële distributie op grotere schaal door de cyclotronproductie en een langere halveringstijd ( $^{18}\text{F}$  109 min,  $^{68}\text{Ga}$  68 min) en de kortere positrondracht van  $^{18}\text{F}$ , hetgeen zou

kunnen bijdragen aan een hogere spatiele resolutie en een betere detectie van kleine metastasen (3). Het aantal klinische studies met  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET/CT is echter nog zeer beperkt. In een recente multicenter retrospectieve analyse door Giesel et al. ondergingen 251 patiënten met een biochemisch recidief na prostatectomie een  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET/CT. De detectiekansen bedroegen 62%, 75%, 90%, en 94%, voor PSA-waardes 0,2 tot 0,5, 0,5 tot 1, 1 tot 2, en  $\geq 2$  ng/mL, respectievelijk (19). Dietlein et al. vergeleek  $^{18}\text{F}$ -PSMA met  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA in 106 patiënten met een biochemisch recidief na radicale prostatectomie. Patiënten werden gerandomiseerd tussen  $^{18}\text{F}$ -PSMA (DCFPyL) en  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11. Vooral in de groep met PSA-waarden van 0,5-3,5 ng/mL toonde  $^{18}\text{F}$ -PSMA een betere sensitiviteit (88%) dan  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (66%). In dezelfde studie werd een klein cohort ( $n=25$ ) met beide PSMA-tracers gestadieerd. Alle laesies die met  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zichtbaar waren, waren dat ook met  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET/CT. Bij vier patiënten werden echter extra laesies opgemerkt met  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET/CT (20).

#### *Andere toepassingen en toekomstperspectieven*

PSMA-PET/CT kan, naast het gebruik voor (her)stadiëring van prostaatkankerpatiënten, mogelijk ook worden gebruikt om de lokalisatie(s) van een tumor in de prostaat exacter te bepalen, en zo mogelijk helpen bij het verbeteren van de diagnostische accuratesse van target-prostaatbiopsieën (21). Ook wordt het nut van PSMA-PET/CT voor het bepalen van respons op systeemtherapie onderzocht (22). Hierbij moet wel rekening worden gehouden met de bevinding dat de expressie van het PSMA-eiwit op prostaatkankercellen in eerste instantie kan toenemen na het starten van bepaalde therapieën, waaronder androgeendeprivatietherapie en abirateron (23).

Naast het gebruik van PSMA voor PET-diagnostiek zijn er ook therapeutische toepassingen in ontwikkeling voor patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom. Zo kan het PSMA-ligand bijvoorbeeld worden gebonden aan de  $\beta$ -emitter  $^{177}\text{Lu}$  of aan andere therapeutische isotopen zoals  $^{131}\text{I}$  of de  $\alpha$ -emitter  $^{225}\text{Ac}$  (24). Initiële studies beschrijven veelbelovende resultaten met een biochemische respons in 40-70% van de patiënten, maar ook toxiciteit zoals beenmergdepressie en verminderde speekselproductie door de hoge uptake in de speekselklieren (25,26). Ook zijn er ontwikkelingen op het gebied van PSMA-radiogeleide chirurgie. Zo zijn recent tracers ontwikkeld waarbij  $^{111}\text{In}$  of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  gebonden is aan een PSMA-ligand, met als doel om PSMA-positieve lymfeklieren beter te lokaliseren tijdens lymfeklierdissecties (27). In onze casus, waarbij de PSMA-PET/CT na de salvage bekkenklierdissectie een drietal kliermetastasen toonde die op de voorgaande PET ook al gezien werden, zou PSMA-radiogeleide lymfeklierdissectie mogelijk ook van nut hebben kunnen zijn. Echter, deze nieuwe tracers zullen hun klinische waarde nog moeten bewijzen in toekomstige studies.

#### **Tot slot**

Deze casus is een voorbeeld van de potentiële waarde van PSMA-PET/CT en illustreert waarom deze relatief nieuwe beeldvormende modaliteit in korte tijd zo aan populariteit heeft gewonnen in de dagelijkse klinische praktijk. PSMA-PET/CT is een veelbelovende techniek die met name van toegevoegde waarde is bij de herstadiëring bij een vroeg biochemisch recidief (PSA waarden 0,5-2 ng/mL) na primaire behandeling van prostaatkanker. PSMA PET/CT

heeft een significant hogere sensitiviteit voor de detectie van recidief prostaatkanker dan conventionele beeldvorming en choline-PET. Studies naar PSMA-PET/CT in de primaire stadiëring van prostaatkanker laten een meerwaarde zien voor gebruik van PSMA PET/CT, maar tonen ook dat de sensitiviteit van PSMA-PET/CT beperkt is voor de detectie van kleine lymfekliermetastasen (<5 mm). De specificiteit van PSMA-PET/CT voor de detectie van lymfekliermetastasen is heel hoog, bijna 100%. <sup>18</sup>F-gelabelde PSMA-tracers zijn veelbelovend, met mogelijk nog hogere sensitiviteit dan <sup>68</sup>Ga-gelabelde tracers. Echter, voor beide groepen tracers bestaat nog een tekort aan (grote) prospectieve studies naar de effectiviteit van PSMA-PET-gestuurde behandelingen en is nog geen winst aangetoond ten aanzien van belangrijke eindpunten zoals de tijd tot symptomatische metastasen en de totale of ziektespecifieke overleving.

[o.brouwer@nki.nl](mailto:o.brouwer@nki.nl) ◆

## Referenties

- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71:630-42
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer Res*. 1997;3:81-5
- Rowe SP, Gorin MA, Allaf ME, et al. PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer: current state of the art and future challenges. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19:223-30
- Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med*. 2017;58:1971-60
- Eiber M, Herrmann K, Fendler WP, et al. 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Imaging: The New Kid on the Block-Early or Too Early to Draw Conclusions? *Eur Urol*. 2016;70:938-40
- Bluemel C, Krebs M, Polat B, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41:515-21
- Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68) Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:197-209
- van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *Brit J Urol Int*. 2016;117:732-9
- Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, et al. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Ann Nucl Med*. 2017;31:709-17
- Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70:926-37
- van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *Brit J Urol Int*. 2017;119:209-15
- Han S, Woo S, Kim YJ, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74:179-90
- Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014;66:243-50
- van Leeuwen PJ, Donswijk M, Nandurkar R, et al. 68Ga PSMA PET/CT predicts complete biochemical response from radical prostatectomy and lymph node dissection in intermediate and high-risk prostate cancer. *Brit J Urol Int*. 2018; doi: 10.1111/bju.14506. [Epub ahead of print]
- Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2017;376:417-28
- Kneebone A, Hruby G, Ainsworth H, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Detected via Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography. *European Urology Oncology*. 2018;1-7
- Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68) Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;195:1436-43
- Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison

- of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:11-20
19. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of [18F]PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2018;jnumed.118.212233
20. Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-Stratified Performance of 18F- and 68Ga-PSMA PET in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:947-52
21. Zamboglou C, Schiller F, Fechter T, et al. (68)Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT Versus Histopathology in Primary Localized Prostate Cancer: A Voxel-Wise Comparison. *Theranostics*. 2016;6:1619-28
22. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:602-12
23. Meller B, Bremmer F, Sahlmann CO, et al. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res*. 2015;5:66
24. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1280-92
25. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57:1006-13
26. Kesavan M, Turner JH, Meyrick D, et al. Salvage Radiopeptide Therapy of Advanced Castrate-Resistant Prostate Cancer with Lutetium-177-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen: Efficacy and Safety in Routine Practice. *Cancer Biother. Radiopharm*. 2018;cbr.2017.2403
27. Maurer T, Robu S, Schottelius M, et al. 99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018; [ahead of print]

# De geschiedenis van visitaties: van een informeel bezoek tot de toetsing van normen

V.R. Krones, directeur Qualicura

## *Ontstaan van de kwaliteitsvisitaties*

De kwaliteitsvisitaties zijn ontstaan naar aanleiding van het rapport van de commissie Dekker (1987), waarin meer marktwerking, deregulering en concurrentie in de gezondheidszorg werd bepleit. De Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) vond dat de voorstellen uit dit rapport niet ten koste mochten gaan van de kwaliteit van de zorg. Het voorstel van de KNMG was dat zorginstellingen (ziekenhuizen) en artsen zelf aan de basis moesten staan van het kwaliteitsbeleid van de zorg. Het kwaliteitsbeleid werd geleidelijk aan gerealiseerd in landelijke kwaliteitsconferenties in Leidschendam, die plaatsvinden sinds 1989. Er werd onder andere gesteld dat ziekenhuizen en artsen expliciet verantwoordelijk zijn voor het leveren van verantwoorde zorg, waarbij werd geacht dat zij zelf kwaliteitsnormen zouden opstellen en dat zij open

moesten staan voor externe toetsing van deze normen. De ziekenhuizen kozen om het kwaliteitsbeleid verder vorm te geven via accreditatie (JCI, NIAZ, et cetera). De artsen kozen ervoor om het kwaliteitsbeleid vorm te geven via kwaliteitsvisitaties (zie figuur 1).

De eerste proefvisitaties vonden plaats in 1989 en 1990. De visitatiesystematiek werd ondersteund door de overheid die stelde dat 'zelfregulering de voorkeur had boven het ingrijpen door een centrale overheid'. Vanaf 1990 kregen de kwaliteitsvisitaties een duidelijke plaats binnen wetenschappelijke verenigingen.

## *1990-2000: Visitaties als bezoek*

In het eerste decennium werden de kwaliteitsvisitaties gekenmerkt door het enigszins informele karakter. De ontwikkeling van de kwaliteitsnormen en de visitatiemethode werden door individuele wetenschappelijke verenigingen bepaald. Hierdoor

ontstonden grote variaties in de wijze hoe verschillende specialismen invulling gaven aan de kwaliteitsvisitaties.

De eerste drie kwaliteitsvisitaties van de NVNG werden medio 1994 uitgevoerd in het Westfriesgasthuis te Hoorn, het Reinier de Graaf Gasthuis te Delft en het Spaarne Ziekenhuis te Haarlem. De kwaliteitsnormen die getoetst werden, waren opgenomen in het kwaliteitskader. In totaal werd er gekeken naar zes kwaliteitsnormen met enkele subnormen. Met deze kwaliteitsnormen werd vooral de aanwezigheid van enkele randvoorwaarden getoetst (zoals personeel, apparatuur, bibliotheek en ruimtelijke voorzieningen).

## *2000-2012: Kwaliteitsvisitaties nieuwe stijl*

Vanaf 2000 kwam er vanuit enkele wetenschappelijke verenigingen de behoefte om te visiteren volgens een meer uniforme manier. Om te voorzien in deze behoefte startte de Orde van Medisch Specialisten een ontwikkelproject, hetgeen resulteerde in de leidraad 'Kwaliteitsvisitaties nieuwe stijl'. Hierin werd een format gepresenteerd waarin werd gesteld dat er tijdens een kwaliteitsvisitatie gekeken diende te worden naar vier domeinen: 1) evaluatie van zorg, 2) patiëntenperspectief, 3) vakgroepfunctioneren en 4) professionele ontwikkeling. Per domein werden instrumenten ontwikkeld, waarmee getoetst werd in hoeverre een vakgroep of maatschap binnen een domein aandacht had voor de kwaliteit van zorg (zie figuur 2).



Figuur 1. Visitatie versus accreditatie.

Domeinen	Instrumenten
1. evaluatie van zorg	- medical audit - dossier onderzoek - KISZ-lijst - enquête huisartsen
2. patiëntenperspectief	- enquête patiënten
3. vakgroepsfunctioneren	- quickscan
4. professionele ontwikkeling	- accreditatieoverzicht

Figuur 2. De vier domeinen met de voorbeelden van instrumenten.

De NVNG heeft er destijds voor gekozen om de kwaliteitsvisitaties niet in te richten volgens de leidraad 'Kwaliteitsvisitaties nieuwe stijl'. Wel werd het kwaliteitskader uitgebreid van 6 naar 91 kwaliteitsnormen, waarbij er zijdelings aandacht was voor de aspecten van de vier hierboven genoemde domeinen.

**2012-heden:  
Waarderingssystematiek**

Een nadeel van de kwaliteitsvisitaties volgens het format 'nieuwe stijl' was dat de terugkoppeling gebeurde op basis van aanbevelingen. Deze aanbevelingen werden opgesteld door de visitatiecommissie die de kwaliteitsvisitatie had uitgevoerd, waardoor er bij sommige specialismen een grote variatie ontstond tussen de aanbevelingen die werden gedaan tijdens de verschillende kwaliteitsvisitaties. Daarnaast hadden de aanbevelingen een vrijblijvend karakter; bij de volgende kwaliteitsvisitatie van de vakgroep of maatschap werd nagegaan of de aanbevelingen waren opgevolgd, maar indien men de aanbevelingen naast zich had neergelegd had dit geen gevolgen.

Om tot een meer uniforme manier van toetsing en advisering te komen heeft de Orde van Medisch Specialisten (die in 2015 opgegaan is in de Federatie Medisch Specialisten) in 2014 de leidraad 'Waarderingssystematiek voor de kwaliteitsvisitaties' uitgebracht. In deze leidraad werd geadviseerd om voor de vier

domeinen een set normen en waarden te benoemen, met daaraan gekoppeld een waarderingsschaal waaraan de praktijkvoering dient te voldoen. De normering bestaat over het algemeen uit een 5-puntwaarderingsschaal en tijdens een kwaliteitsvisitatie wordt per norm getoetst op welk niveau een vakgroep of maatschap zich bevindt ten opzichte van de waarderingsschaal.

Dit betekent dat als een vakgroep of maatschap voor een bepaalde norm een voorbeeld is voor anderen, men wordt ingedeeld als uitstekend. Als een vakgroep of maatschap voldoet aan de gestelde norm, dan wordt men ingedeeld als goed. Men wordt

als voldoende ingedeeld, indien bij een norm de praktijkvoering op één of meer onderdelen verbeterd kan worden. Als er een voldoende gescoord wordt, wordt ten aanzien van de norm een aanbeveling gedaan die binnen vijf jaar moet zijn opgelost. Een vakgroep of maatschap scoort een matig als er bij een norm één of meer tekortkomingen zijn geconstateerd die weliswaar voor het moment acceptabel zijn, maar die in de naaste toekomst moeten worden verbeterd. Bij een matig score wordt een zwaarwegend advies gedaan dat binnen twee jaar moet zijn opgelost. Een vakgroep of maatschap scoort een onvoldoende als er bij een norm ernstige tekortkomingen zijn geconstateerd die de patiëntenzorg negatief beïnvloeden. Er wordt dan een voorwaarde gesteld die binnen zes maanden moet zijn opgelost (zie figuur 3).

Het visiteren door middel van een waarderingssystematiek wordt momenteel door vrijwel alle medisch specialismen gehanteerd. In de periode 2014 t/m 2016 is de waarderingssystematiek bij negen wetenschappelijke verenigingen gezamenlijk ingevoerd tijdens een

Domein 1. Evaluatie van zorg	
1.5 Bekwaamheidsverklaringen	
Bekwaamheidsverklaringen staan geregistreerd en zijn actueel, personeel wordt periodiek geherkwalificeerd.	
1. Uitstekend	Bekwaamheidsverklaringen staan geregistreerd en zijn actueel, personeel wordt periodiek geherkwalificeerd. Er is hiervoor een procedure in het kwaliteitsmanagementsysteem die aanleiding geeft tot een PDCA-cyclus. Verbeterpunten worden zo nodig SMART vastgesteld en doorgevoerd.
2. Goed	Bekwaamheidsverklaringen staan geregistreerd en zijn actueel, personeel wordt periodiek geherkwalificeerd.
3. Voldoende	Er wordt systematisch gewerkt met bekwaamheidsverklaringen, echter deze worden niet periodiek geëvalueerd. <i>Aanbeveling: Zorg voor het periodiek toetsen van de kwalificatie van de bekwaamheidsverklaringen.</i>
4. Matig	Er wordt niet systematisch gewerkt met bekwaamheidsverklaringen. <i>Zwaarwegend advies: Zorg dat er systematisch gewerkt wordt met bekwaamheidsverklaringen en toets deze periodiek.</i>
5. Onvoldoende	Er wordt niet gewerkt met bekwaamheidsverklaringen. <i>Voorwaarde: Zorg dat er systematisch gewerkt wordt met bekwaamheidsverklaringen en toets deze periodiek.</i>

Figuur 3. Voorbeeld van een norm met 5-puntwaarderingsschaal zoals gehanteerd door de commissie kwaliteitsvisitatie van de NVNG.

Periode	Type visitatie	Inhoud visitatie
1990 t/m 2000	visitaties als bezoek	toetsing van normen
2000 t/m 2012	nieuwe stijl	toetsing met instrumenten
2012 t/m heden	waarderingssystematiek	toetsing met waarderingsschaal
toekomst	zorgprocessen	toetsing van het zorgtraject dat de patiënt doorloopt

Figuur 4. Ontwikkelingen binnen het visiteren.

landelijk implementatieproject. De NVNG was één van de deelnemers in het project, waardoor de leidraad 'Waarderingssystematiek voor de kwaliteitsvisitaties' sinds 2016 ook door NVNG wordt gehanteerd. Tijdens een kwaliteitsvisiting van de NVNG worden er 62 normen getoetst (64 normen wanneer de radiofarmaca op de eigen locatie bereid worden) volgens een waarderingsschaal.

### Toekomst van het visiteren

Een aantal trends binnen de gezondheidszorg hebben ook invloed op de kwaliteitsvisitaties. De diverse fusies van ziekenhuizen hebben tot gevolg dat er grotere maatschappen en vakgroepen ontstaan, die meestal op meerdere ziekenhuislocaties werkzaam zijn. De verschillende samenwerkingsvormen en de meerlocatie-modellen die door de fusies ontstaan, zullen in de toekomst ook een plaats moeten krijgen binnen de kwaliteitsvisitaties. Momenteel zijn echter alle wetenschappelijke verenigingen nog zoekende hoe deze ontwikkeling vormgegeven moet worden binnen de visitatiemethodiek. Een andere trend is de wens tot het verminderen van de administratieve registratielast. Participatie in een kwaliteitsvisiting kost veel tijd en komt bovenop de reguliere werkzaamheden van medisch specialisten. Vanuit de Federatie Medisch Specialisten wordt gekeken op welke wijze de administratieve registratielast van de kwaliteitsvisitaties verminderd kan worden, door bijvoorbeeld de overlap die er is met andere auditsystemen

te beperken. Met andere woorden, wat tijdens een NIAZ-accreditatie wordt uitgevraagd, hoeft niet meer gecontroleerd te worden tijdens een kwaliteitsvisiting).

In het kader van de herregistratie wordt het in de nabije toekomst voor alle medisch specialisten verplicht om actief deel te nemen aan de kwaliteitsvisitaties van de eigen wetenschappelijke vereniging. Voor academisch werkende specialisten volstond in het verleden participatie in de opleidingsvisiting voor herregistratie. Echter zullen zij in de toekomst voor herregistratie ook moeten participeren in de kwaliteitsvisitaties. De nucleaire geneeskunde was meer dan tien jaar geleden een van de eerste specialismen waarbij academisch werkende specialisten ook in de kwaliteitsvisitaties participeerden.

Een andere trend is om meer transparantie te verschaffen rondom de kwaliteitsvisitaties. Vanuit de buitenwereld wordt vaak de kritiek geuit dat kwaliteitsvisitaties gelijk staan aan 'de slager die zijn eigen vlees keurt'. In dat kader wordt momenteel geëxperimenteerd met het uitbreiden van visitatiecommissies met visiteurs van buiten het eigen specialisme. Ook dit is een thema waar de NVNG al geruime tijd invulling aan geeft. De visitatiecommissies van de NVNG bestaan naast twee nucleair geneeskundigen uit een klinisch fysicus en een ziekenhuisapotheker (indien er radiofarmaca op de locatie worden bereid). Daarnaast

bestaat er sinds enkele jaren een actieve samenwerking met de NVMBR en de NVvR ten aanzien van het gecombineerd visiteren van afdelingen nucleaire geneeskunde en radiologie.

Specifiek voor de nucleaire geneeskunde zal de samenwerking met de radiologie de grootste uitdaging worden binnen de kwaliteitsvisitaties. De fusie van de opleidingen nucleaire geneeskunde en radiologie heeft ervoor gezorgd dat er in de toekomst beeldvormende specialisten in de ziekenhuizen komen te werken die hoofdzakelijk orgaangericht werken en die daarbij de hybride beeldvormingstechnieken beheersen. Voor het volledig hybride werken zijn nog geen kwaliteitsnormen ontwikkeld, laat staan een visitatiemethodiek. Een oplossing hierin kan zijn om tijdens de kwaliteitsvisitaties de toetsing in te richten op orgaangerichte zorgprocessen. Er zal dan minder gekeken worden naar de nucleair geneeskundige werkzaamheden die op een afdeling worden uitgevoerd (verticaal), maar meer naar het volledige zorgtraject dat de patiënt tijdens een diagnostisch traject doorloopt (horizontaal).

[vincentkrones@qualicura.nl](mailto:vincentkrones@qualicura.nl) ♦

## **Interview met Vincent Krones**

### **Wie zijn jullie en wat doen jullie?**

In Qualicura zijn de woorden Quality en Curative Care gecombineerd. Qualicura richt zich namelijk op het continu verbeteren van de kwaliteit in de curatieve zorg. Dit doen wij door ondersteuning te verlenen aan zorgprofessionals volgens de PDCA-cyclus (plan, do, check, act). Wij ondersteunen medisch specialisten bij 1) de ontwikkeling van richtlijnen, normen en visitatiemethoden (plan), 2) het implementeren van richtlijnen, normen en best practices (do), 3) het ambtelijk secretariaat voor kwaliteits- en opleidingsvisitaties (check) en 4) het evalueren van zorgprocessen en het opstellen van beleidsadvies (act). Daarnaast verzorgt Qualicura het secretariaat voor twee wetenschappelijke verenigingen.

### **Hoe lang bestaan jullie? Doen jullie dit werk ook voor andere medische specialismen?**

Qualicura is opgericht op 8 augustus 2008. In de eerste jaren focuste Qualicura zich hoofdzakelijk op de ondersteuning van visitaties (een intercollegiale toetsing van de kwaliteit van de werkzaamheden of de opleiding in een medisch specialistische praktijk). Eind 2008 was de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) de tweede klant van Qualicura en sindsdien worden de kwaliteitsvisitaties van de NVNG door Qualicura ondersteund. Medio 2018 ondersteunt Qualicura

veertien wetenschappelijke verenigingen bij het ambtelijk secretariaat van de kwaliteits- en/of opleidingsvisitaties, en is jaarlijks bij ongeveer 180 visitaties betrokken.

### **Ambtelijk secretariaat?! Wat houdt dat in?**

Tijdens een visitatie heeft een medewerker van Qualicura de rol van ambtelijk secretaris. In de basis dient de ambtelijk secretaris te zorgen dat de visitatie volgens de vastgestelde procedures verloopt. Ook zorgt de ambtelijk secretaris voor een visitatieverslag dat een adequate afspiegeling is van de visitatiedag. Daarnaast levert de ambtelijk secretaris als lid van de visitatiecommissie een bijdrage aan de toetsing van de kwaliteit van de werkzaamheden of de opleiding, met als doel de kwaliteit van zorg of opleiding te verbeteren.

### **Hoe is het NVNG secretariaat gaandeweg bij jullie werkzaamheden betrokken?**

Vanaf 2012 kreeg Qualicura regelmatig het verzoek van medisch specialisten om naast het ambtelijk secretariaat ook andere werkzaamheden te ondersteunen, zoals het ontwikkelen van richtlijnen en visitatiemethoden. Medio 2015 heeft Lanny Utama (voormalig secretariaat NVNG) Qualicura verzocht om de commissie kwaliteitsvisitatie van de NVNG te ondersteunen bij haar werkzaamheden (notuleren van vergaderingen en het plannen van de kwaliteitsvisitaties). Met het pensioen van Lanny Utama zijn ook de overige secretariaatswerkzaamheden van de NVNG overgedragen, waardoor Qualicura per juni 2017 verantwoordelijk is voor het Bureau NVNG.

### **Wat is een kwaliteitsvisitatie en wat is het doel hiervan?**

Een kwaliteitsvisitatie is een intercollegiale toetsing van de vakgroep of maatschap op de werklocatie. Tijdens de kwaliteitsvisitatie wordt getoetst of de medisch specialisten werken conform de richtlijnen, normen en afspraken die binnen de eigen wetenschappelijke vereniging geaccordeerd zijn. Het doel hierbij is om de kwaliteit van de geleverde zorg te verbeteren.

### **Zijn kwaliteitsvisitaties veranderd in de loop der jaren?**

In de afgelopen decennia zijn de kwaliteitsvisitaties aanzienlijk veranderd. In de beginjaren hadden de kwaliteitsvisitaties een sterk informeel karakter, waarbij de nadruk lag op de toetsing op basis van structuurindicatoren. Hierbij werd voornamelijk gekeken naar de aanwezigheid van de randvoorwaarden om goede zorg te leveren, zoals faciliteiten en personele bezetting. Na verloop van tijd is de nadruk komen te liggen op de toetsing op basis van procesindicatoren: zijn de processen en werkafspraken geborgd om goede zorg te leveren? In de afgelopen jaren werd tevens gekeken in welke mate een afdeling nucleaire geneeskunde werkt aan continue procesverbetering. Voor de toekomst wordt verwacht dat de nadruk komt te liggen op de toetsing op basis van uitkomstindicatoren: wat is het behaalde niveau van de kwaliteit van het proces en hoe heeft de patiënt dit ervaren?

## Fijs van Leeuwen

*“Meerdere signalen in de operatiekamer kunnen detecteren en daarop navigeren ter geleide van robot-geassisteerde prostaatkankerchirurgie”*

In het kader van haar competitief programma Vernieuwingsimpuls heeft de NWO dit jaar een ‘Vici’ beurs verleend aan dr. Fijs van Leeuwen (Leiderdorp, 1977). Samen met zijn team, het Interventional Molecular Imaging Laboratory in het LUMC, ontwikkelt van Leeuwen beeldgeleide chirurgietechnieken voor robot-geassisteerde prostaatkankerchirurgie. Het project richt zich enerzijds op de koppeling van radiotracers aan fluorescerende stoffen en anderzijds op de ontwikkeling van hardware en software waarmee multiplexing en navigatieconcepten kunnen worden toegepast in de operatiekamer, en is enkele maanden geleden gestart.

### Interview

**De ‘Vernieuwingsimpuls’ is een competitief programma van de NWO dat talentvolle en creatieve onderzoekers een persoonsgebonden financiering biedt en erkent drie niveaus: Veni, Vidi en Vici, naar de beroemde uitspraak van Julius Cesar. Uit uw CV merken wij dat u op alle drie NWO niveaus een beurs heeft ontvangen. Is het huidige onderwerp diametraal anders ten opzichte van uw Veni en Vidi projecten, of is er sprake van een zekere continuïteit in de onderzoekslijn?**

De rode draad in alle drie de

beurzen is beeldgeleide chirurgie aan de hand van zowel radioactieve als fluorescente signalen, een hybride benadering zullen we maar zeggen. Waar het in 2006 begonnen is met het ontwikkelen van hybride tracers hebben de vele succesvolle onderzoeksprojecten met receptorspecifieke tracers en de klinische studies met het door ons ontwikkelde indocyanine groen ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid een behoefte gecreëerd voor technische innovaties op het gebied van hardware en software. Je kunt zeggen dat met de beschikbaarheid van hybride tracers duidelijk is geworden dat chemie alleen niet genoeg is om de klinische uitdagingen het hoofd te bieden. Hierbij hebben we beredeneerd dat gecombineerde chemische en technische ontwikkelingen vereist zijn om een optimale klinische meerwaarde te bieden. Zo is er de klinische behoefte om meerdere anatomische facetten tegelijk intra-operatief in kaart te brengen en lijken ‘GPS-achtige’ navigatieconcepten chirurgen te kunnen helpen met het identificeren van laesies. In het Vici project zullen deze uitdagingen integraal aangepakt gaan worden, met als doel een totaalpakket te kunnen leveren voor de oplossing van een specifieke klinische vraagstelling. Gezien de maatschappelijke behoefte, de chirurgische complexiteit en de technische mogelijkheden, is de robot-geassisteerde chirurgische behandeling van prostaatkanker gekozen als primaire vraagstelling. Dat gezegd hebbende is de kans groot dat te ontwikkelen concepten ook





voor andere indicaties van waarde gaan zijn.

**Hetzij met behulp van hybride colloïdtracers voor de zogenaamde schildwachtklieprocedure of door middel van hybride tumorzoekende tracers in uw project staat detectie van lymfekliermetastasering bij het prostaatacarcinoom centraal. Wordt een integratie van de fluorescentie- en gammacamera's in één toestel in de nabije toekomst verwacht?**

Het integreren van intra-operatief ingezette modaliteiten is bijna een logisch vervolg op de eerdere ontwikkeling van geïntegreerde tracers. Als resultaat van deze werkzaamheden is er nu al een CE gemarkeerde Opto-nuclear probe op de markt die beide signalen van ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid kan detecteren. Ik verwacht ook dat we soortgelijke integratie van modaliteiten in de toekomst vaker tegen zullen komen, maar ik weet nog niet helemaal zeker of dit per se in een toestel zal moeten gebeuren. Om dit uit te zoeken zijn we druk aan het bestuderen welke vorm van integratie uiteindelijk het meest wenselijk is. Hierbij bestaat er naast de fysieke integratie van hardware ook de mogelijkheid om modaliteiten te integreren met behulp van *Augmented* en *Virtual Reality* concepten. Dit laatste klinkt heel futuristisch en begint steeds meer op een videospelletje te lijken, maar heeft al veel potentie getoond in klinische pilotstudies. Zo hebben we in meerdere studies al aangetoond dat een Augmented display van SPECT-beelden in de videobeelden van een fluorescentiecamera kan helpen om de camera te navigeren naar de laesies.

**Uw groep heeft actief gewerkt aan het simultaan beschikbaar maken van meerdere fluorescente signalen om zo chirurgen een *in vivo* anatomische kaart te verschaffen.**

Het idee hierachter is dat multiplexen van verschillende signalen niet alleen van waarde kan zijn om de

intra-operatieve detectie van tracers te verbeteren (multiplexen van een radioactief en een fluorescent signaal), maar ook gebruikt kan worden om verschillende anatomische structuren of aan ziekte gerelateerde aspecten van elkaar te onderscheiden (multiplexen van verschillende fluorescentiesignalen). De uitkomst van resecties is namelijk niet alleen afhankelijk van het radicaal verwijderen van de tumor, maar is ook direct gerelateerd aan het minimaliseren van schade aan gezond weefsel. Door fluorescentiecamera's aan te passen zodat ze verschillende fluorescentie emissies kunnen detecteren, is het mogelijk geworden om intra-operatief onderscheid te maken tussen twee (of meer) verschillende tracers.

**Navigatietechnieken in beeldgeleide chirurgie zijn tegenwoordig een 'hot topic'. Echter vooral nog in studieverband. Wordt toepassing op grote schaal in de kliniek verwacht? Ook voor niet robot-geassisteerde procedures?**

GPS-navigatie is op dit moment binnen onze westerse beschaving een standaard manier geworden om je van A naar B te verplaatsen. Het is toch eigenlijk raar dat we op straat en in de auto nog maar zelden een kaart gebruiken, maar dat bij belangrijke chirurgische ingrepen de radiologische beeldvorming nog als ouderwetse 'kaart' ingezet wordt? Persoonlijk zie ik niet in waarom toepassing van navigatie niet net zo vanzelfsprekend zou moeten zijn in een chirurgische setting waar preoperatieve beeldvorming een geavanceerde 3D omgeving verschaft waarop de 'targets' en hun anatomische context zichtbaar zijn. Verschillende vormen van chirurgische navigatie worden op dit moment al routinematig gebruikt door bijvoorbeeld neurochirurgen en orthopeden. Ook is genavigeerde naaldplaatsing beschikbaar voor

interventie-radiologen en urologen. Zo proberen we binnen het *vici* project natuurlijk de grenzen te verleggen van wat mogelijk is -namelijk navigatie naar laesies in zacht en vervormbaar weefsel- en dat zal in eerste instantie binnen studieverband zijn. Door de navigatieconcepten te integreren met de chirurgische robot hopen we wel dat het makkelijker wordt om de techniek op grotere schaal toe te passen.

**Recent heeft uw groep in samenwerking met het bedrijf Eurorad een Drop-In gammaprobe naar de kliniek gebracht. Hoe past dit in het geheel?**

De Drop-In technologie is eigenlijk een logische evolutie van de traditionele starre laparoscopische gammaprobe. Tijdens schildwachtklieprocedures van de prostaat (robot-geassisteerd) is het *in vivo* gebruik van een laparoscopische gammaprobe op z'n zachts gezegd onhandig. Belangrijkste punten hierin zijn de gebrekkige bewegingsvrijheid van de probe, het blokkeren van een trocar en het feit dat de assistent de probe moet positioneren aan de hand van verbale instructies die door de uroloog gegeven worden. Door het Drop-In concept (lees: een gamma detector aan een draadje in plaats van op een stok) kan de detector door de uroloog zelf gepositioneerd worden met de chirurgische instrumenten van de robot, waardoor radiogeleide chirurgie weer een essentieel onderdeel van de procedure kan worden. We zijn op dit moment de Drop-In technologie aan het valideren tijdens schildwachtklieprocedures (gebruikmakend van ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid) en tijdens PSMA geleide resecties van recidiverende lymfekliermetastasen (<sup>99m</sup>Tc PSMA I&S). We verwachten dat de Drop-In techniek ook bij zal dragen aan het concept van multiplexen en we hebben in het verleden al laten zien dat deze techniek ook gebruikt kan



Toepassing van nucleaire geneeskunde in de operatiekamer: gebruik van Drop-In gammaprobe ter detectie van PSMA-avide metastase bij robot-geassisteerde laparoscopische procedure.

worden om intra-operatieve navigatie concepten te helpen realiseren.

**Wat wordt preklinisch ontwikkeld en wat wordt klinisch toegepast in uw project?**

Onze insteek is dat alle ontwikkelde technieken, mits ze van voldoende kwaliteit zijn, hun weg vinden naar een klinische toepassing. Aldus zullen de technieken gefaseerd bestudeerd worden, beginnend met fantomen en preklinische modellen. Pas als de technieken veilig bevonden zijn en de juiste efficiëntie hebben getoond zullen ze

naar de kliniek getransleerd worden. Vervolgens zullen we proberen om vanuit die initiële klinische translatie een basis te vormen voor verdere disseminatie. Voor dit laatste is ook de samenwerking met de industrie van groot belang.

**Wordt in het kader van uw project samenwerking met andere Nederlandse en Europese centra met expertise op beeldgeleide chirurgie verwacht?**

Jazeker! Er lopen nu al meerdere samenwerkingen binnen Nederland en Europa, onder andere door

onze expertise op het gebied van hybride tracers en we verwachten dat dit alleen maar toe zal nemen de komende jaren. Dit wordt onderstreept door de internationale multicenter studie die op dit moment geïnitieerd wordt op het gebied van <sup>99m</sup>Tc-PSMA geleide robotchirurgie, een beeldgeleide chirurgie concept waarbij onze Drop-In technologie een essentiële rol speelt.

f.w.b.van\_leeuwen@lumc.nl ♦

### Find a guideline

Search key word, example: sodium fluoride



### Contents

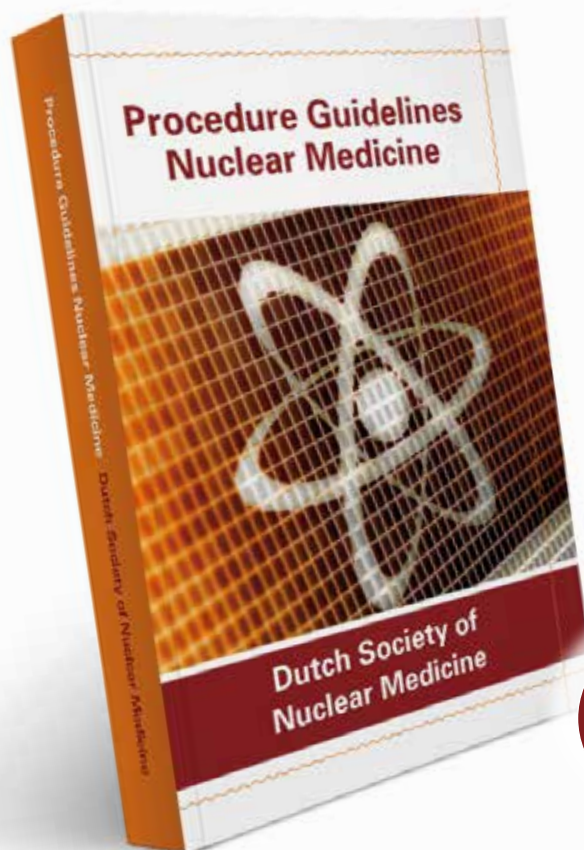
These procedure guidelines describe almost all common patient investigations and therapies that are carried out by a department of nuclear medicine.

The emphasis is on the quality of the procedures as well as the necessary equipment, radiopharmaceuticals and describes physical and pharmaceutical aspects used in nuclear medicine.

[read the introduction »](#)

[guidelinesnuclearmedicine.com](http://guidelinesnuclearmedicine.com)

Vanaf 2018 digitaal beschikbaar  
voor leden van NVNG



ISBN:	ISBN 978-90-78876-09-0
Uitgever:	Kloosterhof Neer B.V.
Omvang:	780 pagina's
Uitvoering:	garengenaaid
Prijs:	€ 53 (leden NVNG excl. verzendkosten) € 79,50 (excl. verzendkosten)

**€ 53**

(voor leden NVNG)

# Erratum artikel "De klinische impact van PET/CT resolutie modellering op de interpretatie van PET/CT studies bij patiënten met een maligne lymfoom"

**BESCHOUWING**

**De klinische impact van PET/CT resolutie modellering op de interpretatie van PET/CT studies bij patiënten met een maligne lymfoom**

**Namens de HOVON Imaging Werkgroep:**  
 Judith A. Adam, MD<sup>1</sup>, Danielle M.E. van Assen, MD, PhD<sup>2</sup>, Anne L.J. Aerts, MD<sup>3</sup>, prof. Ronald Boelens, PhD<sup>4</sup>, prof. Ono S. Hoshida, MD, PhD<sup>5</sup>, Bart de Keizer, MD, PhD<sup>6</sup>, Jans Zijden, MSc, PhD<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Academic Medical Center, Amsterdam  
<sup>2</sup>Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Erasmus Medical Center, Rotterdam  
<sup>3</sup>Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Radboud universiteit medisch centrum, Nijmegen  
<sup>4</sup>Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam  
<sup>5</sup>Nucleaire Geneeskunde en Radiologische Diagnostiek, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen  
<sup>6</sup>Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht  
<sup>7</sup>Neurologie, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

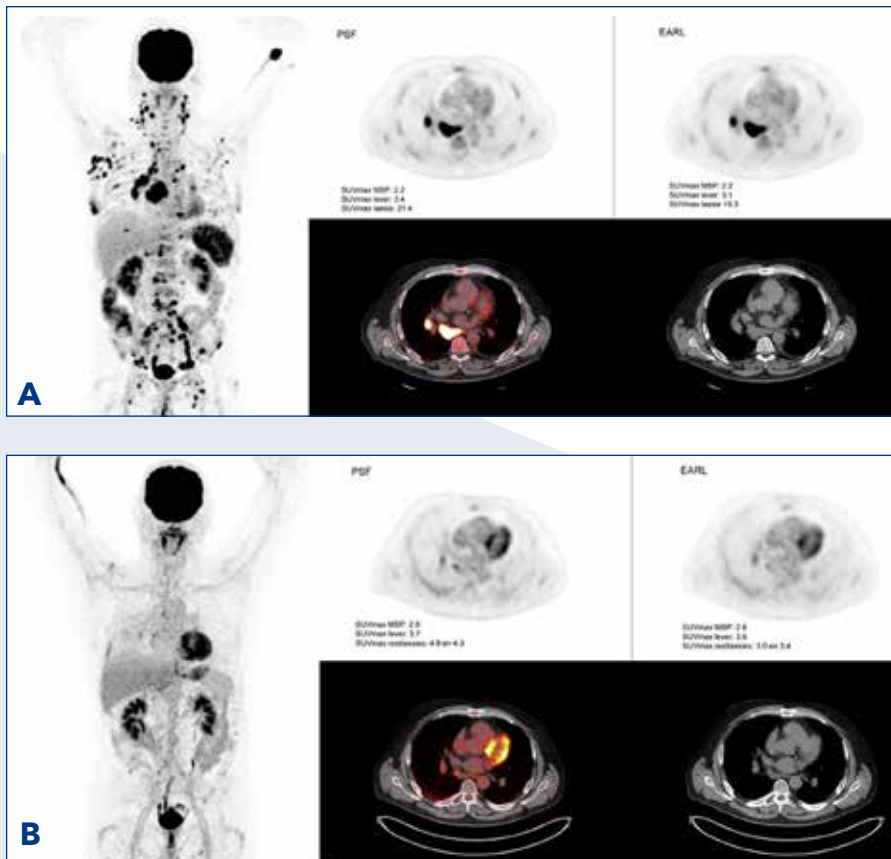
**Eik vooraf bij zijn nadere:**  
 Het vooraf bij zijn nadere... (text continues with a detailed summary of the review and the authors' response to the erratum, including a table of corrections and a list of references).

TAG 2018 40(3) 1937

Correctie met betrekking tot de Beschouwing getiteld "De klinische impact van PET/CT resolutie modellering op de interpretatie van PET/CT studies bij patiënten met een maligne lymfoom" in Jaargang 40, nummer 2, issuenummer 1381-4842.

Per abuis werd bij figuur 2B een duplicaat van figuur 3A opgenomen, in plaats van het beeld van de responsbeoordeling.

Via deze link komt u bij de gecorrigeerde versie:  
<https://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/public/files/De%20klinische%20impact.pdf>



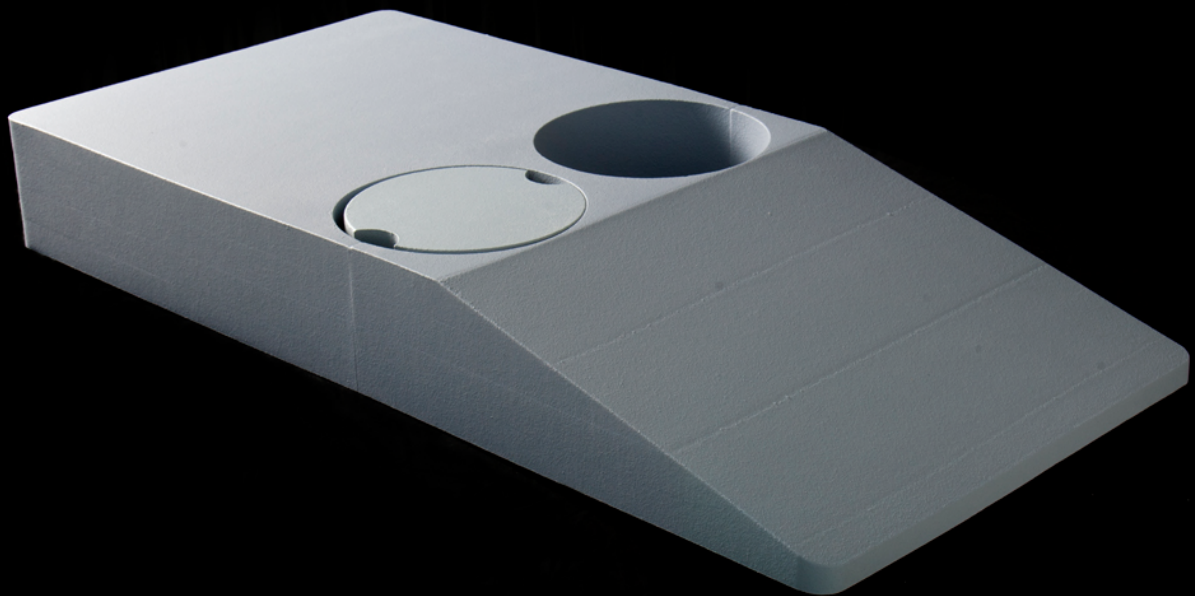
Figuur 2. Patiënt van 63 jaar met een klassiek Hodgkin lymfoom.

A. Baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scan ter stadiëring.  
 B. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT scan in het kader van responsbeoordeling na vier kuren ABVD.

A. PSF reconstructie: SUVmax mediastinale bloedpool (MBP) 2,2, SUVmax lever 3,4, SUVmax laesie 21,4. EARL reconstructie: SUVmax MBP 2,2, SUVmax lever 3,1, SUVmax laesie 19,3.

B. PSF reconstructie: SUVmax MBP 2,6, SUVmax lever 3,7, SUVmax restlaesies 4,9 en 4,3. EARL reconstructie: SUVmax MBP 2,6, SUVmax lever 3,6, SUVmax restlaesies 3,0 en 3,4.

O.b.v. de PSF reconstructie DS 4, o.b.v. de EARL reconstructie DS 3.



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](http://www.for-med.nl)



# Clinical use of virtual reality for claustrophobia during PET/CT

H. Adams, Msc

*Nucleaire Geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda*

## Abstract

In this case, we use virtual reality (VR) as a technique to simulate a virtual environment for the highly claustrophobic patient. With the help of VR head-mounted device, the patient was successfully able to undergo the positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with minimal motion artefacts and stress. This case demonstrated it is feasible to use VR head-mounted devices in extreme claustrophobic patients who undergo PET/CT.

A 52 year old female patient, with a history of morbid obesity, anaemia, lower back pain, psychosocial problems and hyperventilation presented with diffuse body pain complaints and elevated erythrocyte sedimentation rate (44 mm/hour). To identify the aetiology of these complaints, a positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) had to be performed. While the patient was brought into the  $^{18}\text{F}$ -FDG injection room, a significant language barrier was noticed, which led to a reduced ability by the technicians to properly comfort her anxiety, even after a translator was found. According to our claustrophobia protocol, 10 mg

of oxazepam pre-medication was given, however it did not relieve any anxiety. The patient complained of heart palpitations due to her anxiety and preferred to leave the PET/CT room. As a last resort, we used a VR head-mounted device (Samsungvr.com by Samsung Electronics, Daegu, South Korea) that provides a virtual reality environment. There have been prior publications on VR devices used to reduce anxiety (1,2). The VR device is able to project a selection of realistic simulations of nature landscapes, such as a beach with moving palm trees. After receiving the VR headset, the patient calmed down within a few minutes and was able to undergo a standard PET/CT scan



A: Axial PET/CT images; A1: attenuation corrected PET images; A2: fused PET/CT images. B: cinematic rendering of CT of the patient wearing the VR headset. C: PET maximum intensity projection image.

without any complications. Because of the virtual environment, it was possible the patient was unaware of her head movements, so the patient was explicitly asked to keep her head still during the scan. In addition, we did not use the Velcro tape belt around the arms, contrary to standard scanning procedures. The scan of the head with the VR headset attached was of typical diagnostic quality without any streak artefacts from the device, nor motion artefacts. The total body PET/CT demonstrated minimal motion artefacts and was usable for diagnosis. There was movement of the hands, that are not visible. The PET/CT showed bilaterally increased FDG uptake in shoulder and hip joints and diffuse interspinous uptake between the spinous processes from L2 to L5. The main diagnosis on PET/CT was polymyalgia rheumatica (3,4).

[human.adams@ghz.nl](mailto:human.adams@ghz.nl) ♦

## References

1. Maples-Keller JL, Yasinski C, Manjin N, et al. Virtual Reality-Enhanced Extinction of Phobias and Post-Traumatic Stress. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):554-63
2. Botella C, Fernández-Álvarez J, Guillén V, et al. Recent Progress in Virtual Reality Exposure Therapy for Phobias: A Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(7):42
3. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:672-7
4. Adams H, Raijmakers P, Smulders Y. Polymyalgia rheumatica and interspinous FDG uptake on PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012;37(5):502-5



**VERKORTE BIJSLUITER VIZAMYL 400 MBq/ml oplossing voor injectie**  
Voor volledig informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).  
Verdere informatie op aanvraag.

#### SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (<sup>18</sup>F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd.

#### INDICATIES

VIZAMYL is een radiofarmaca geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische  $\beta$ -amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie.

#### DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

Een PET-scan met flutemetamol (<sup>18</sup>F) dient uitsluitend aangevraagd te worden door artsen die ervaren zijn in de klinische behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen. VIZAMYL-scans mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door beoordelaars van scans die getraind zijn in de interpretatie van PET-scans met flutemetamol (<sup>18</sup>F). Een recente gecoregistreerde CT- of MRI-scan van de patiënt om een gefuseerd PET-CT- of PET-MR-beeld te verkrijgen wordt aanbevolen in geval van onzekerheid over de locatie van grijze stof en over de grens van witte en grijze stof op de PET-scan (zie rubriek 4.4 Interpretatie van VIZAMYL-beelden). **Oplossing:** De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (<sup>18</sup>F). Het injectievolume mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. VIZAMYL is voor multidoosering gebruik. Het mag niet worden verdund. **Beeldacquisitie:** VIZAMYL-beeldacquisitie dient te worden gestart op 90 minuten na injectie, met behulp van een PET-scanner in 3D-modus, met geschikte datacorrecties.

#### CONTRA-INDICATIES

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen (zie SPC).

#### WAARSCHUWINGEN

Als er overgevoeligheids- of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het radiofarmaca onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een intraveneuze behandeling worden gestart. Om een onmiddellijke actie bij noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke genees- en hulpmiddelen, zoals een endotracheale buis en een beademingsapparaat, onmiddellijk beschikbaar zijn. **Nier-/leverinsufficiëntie:** Bij deze patiënten moet de batenrisico-verhouding zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Flutemetamol (<sup>18</sup>F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden:** VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PET-scans met flutemetamol (<sup>18</sup>F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische  $\beta$ -amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische  $\beta$ -amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-Rainbow- of spectrumkleurschaal. De beoordeelaar dient de corticale grijze-stof-signaalintensiteit te vergelijken met de maximale witte-stofsignaalintensiteit. De beelden dienen op systematische wijze te worden bekeken. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof.

GE Healthcare B.V.  
Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven  
[www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com)

© 2018 General Electric Company.  
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.  
02-2018 JB55523NL/05 THE NETHERLANDS

Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare MR of CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. **Beperkingen van het gebruik:** met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementiën (Ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). **Na de procedure:** nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. **Specifieke waarschuwingen:** Dit radiofarmaca bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie.

#### BIJWERKINGEN

De meest frequent waargenomen bijwerkingen: rood aanlopen, verhoogde bloeddruk. De meest ernstige bijwerkingen: anafylactische reactie.

#### FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel. ATC code: V09A04.

#### HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, UK

#### AFLIVERSTAVING

Geneesmiddel op medisch voorschrift (JUR).

#### NUMMER VAN DE VERGUNNING

EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002

#### DATUM

SPC gedateerd juli 2016; verkorte bijsluiter gedateerd 31 mei 2017.

**Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:**  
**Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,**  
**website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).**  
**Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

# Breathing and metal artefact reduction in combined PET/CT imaging



**C.S. van der Vos, MSc, PhD**

November 16, 2017

University of Twente, Enschede

*Promotor:*

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD

*Co-promotor:*

E. Visser, MSc, PhD

Developments in the field of PET have been considerable the last decades, with the hybrid PET/CT scanner as one of the major advancements (1). Even though the combined PET/CT scanner has been completely accepted (1), in specific patients the correlation between PET and CT images can be disrupted, for instance due to changes in respiration or the presence of metal implants (2). This thesis provides an overview of recent PET technological developments (3) and discusses different methods that can reduce these artefacts.

It has been shown that respiration of patients can cause blurring on PET images, resulting in underestimation

of pharmaceutical uptake and overestimation of lesion volume (4). Different respiratory gating approaches have been developed in order to correct PET images for respiratory artefacts. In this thesis an optimal amplitude-based respiratory gating method is used. For this approach, the gate is calculated by searching throughout the respiratory signal of the gated bed positions to find the smallest amplitude range which still contains the specified amount of PET data. This usually results in a reconstruction made with data collected during the end-expiratory phase. Combining these PET reconstructions with CT acquired at a random moment during the respiratory cycle (free-breathing) can result in a misalignment between the two imaging modalities. Different methods were investigated to improve the spatial alignment between optimal amplitude-based respiratory-gated PET and CT.

The first method described in this thesis relies on providing breathing instruction to patients during CT acquisition (5). Patients were asked to continue normal free-breathing or perform a forced end-expiratory breath-hold manoeuvre. The results of this study showed no significant improvements when the breathing instructions were applied. This could be due to the general difficulties associated with breathing instructions. Furthermore, the optimal gate during the PET was not for all patients during their end-expiratory phase. This emphasises the requirement to objectively determine the time point at which CT imaging needs to be performed. Therefore, in the next

study the respiration of the patient was measured both during the PET and CT acquisition (6). For each patient, two CT scans were acquired, one during free-breathing and one with breathing instructions matching the optimal amplitude range of the PET. The analysis of the data showed a better alignment. However, not all patients could comply with the breathing instructions. In the last study no breathing instructions were therefore used. Patients received two CT scans; one with standard free-breathing and one additional scan according to a respiratory-triggered CT protocol (7). The spatial alignment was improved using the respiratory-triggered CT protocol (see figure). However, it was observed that the alignment between PET and CT was not perfect for all patients. This is related to the respiratory tracking method (a pressure sensor located in a belt around the patient's abdomen) and the lack of automated integration for the respiratory-triggered CT protocol in the PET/CT acquisition workstation.

Even though the influence of the spatial misalignment between PET and CT images on quantification of radiotracer uptake in PET is small, any reduction of misalignment between PET and CT will contribute to more stable PET quantifications and improve reliability of quantitative parameters.

Metal artefacts on CT images cause quantitative inaccuracies and reduction of image quality on the PET images; dark and bright streaks on CT result in under- and overestimation of pharmaceutical uptake on PET (8-10). This can have implications not only for detection and staging of



diseases (8,10), but can also influence quantitative accuracy of PET-based therapy response monitoring (8). Metal artefact reduction methods have been developed for stand-alone CT scanners and have recently been introduced for hybrid PET/CT.

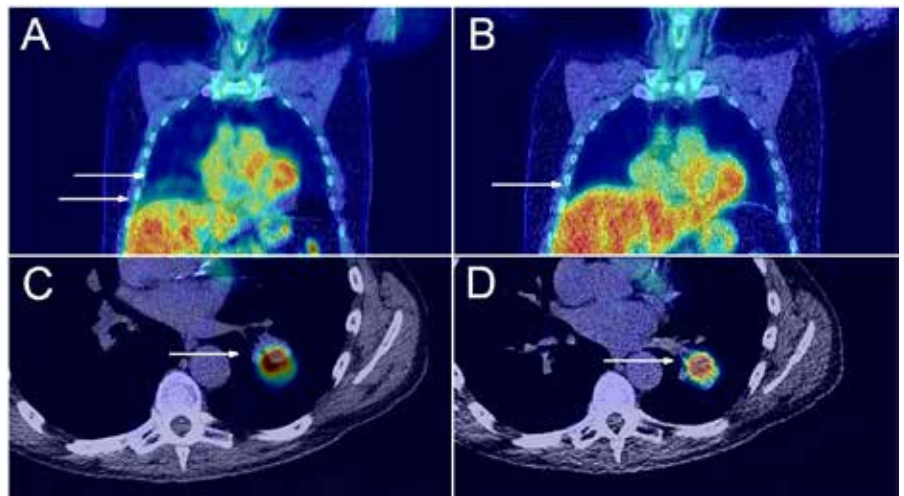
The last chapter investigates a recently released iterative metal artefact reduction tool (iMAR) for PET/CT (11). Tested on phantom and patient data, the algorithm improves the image quality of CT images, reducing metal artefacts and creating a more realistic representation of local anatomy. The iMAR CT impacted the PET images, resulting in a more accurate quantification of pharmaceutical uptake in lesions located near the metal implant and increase of confidence in the interpretation of the images by the physicians. In conclusion, the iMAR algorithm benefits image reconstruction in different types of metal implants, tracers and for different indications.

In this thesis different artefact reduction methods have been described to reduce artefacts that are caused by the combination of the PET and CT. Innovations in artefact correction techniques will have a significant impact on the improvement of quality and accuracy of multimodality imaging.

[c.vander.vos@hollandptc.nl](mailto:c.vander.vos@hollandptc.nl) ♦

## References

1. Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med.* 2008;4(6):938-55
2. Cherry SR, JA Sorenson, Phelps ME. *Physics in nuclear medicine.* 4th ed. 2012. Elsevier/Saunders.
3. van der Vos CS, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*



Two patients with non-small cell lung cancer, one with squamous cell carcinoma, A) and B), and one with adenocarcinoma, C) and D). First column depicts standard CT fused with respiratory-gated PET. Second column depicts triggered CT fused with corresponding gated PET. Both patients show improvement in match between PET and CT when PET and triggered CT are compared with PET and standard CT. Image has been reproduced from (7).

- 2017;44(Suppl 1):4-16
4. Grootjans W, et al. Amplitude-based optimal respiratory gating in positron emission tomography in patients with primary lung cancer. *Eur Radiol.* 2014;24(12):3242-50
5. van der Vos CS, et al. Comparison of a free-breathing CT and an expiratory breath-hold CT with regard to spatial alignment of amplitude-based respiratory-gated PET and CT images. *J Nucl Med Technol.* 2014;42(4):269-73
6. van der Vos CS, et al., Improving the spatial alignment in PET/CT using amplitude-based respiratory-gated PET and patient-specific breathing instructed CT. submitted.
7. van der Vos CS, et al. Improving the spatial alignment in PET/CT using amplitude-based respiration-gated PET and respiration-triggered CT. *J Nucl Med.* 2015;56(12):1817-22
8. Kamel EM, et al. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. *Eur Radiol.* 2003;13(4):724-8
9. Abdoli M, RA Dierckx, Zaidi H. Metal artifact reduction strategies for improved attenuation correction in hybrid PET/CT imaging. *Med Phys.* 2012;39(6):3343-60
10. Shimamoto H, et al. Metallic artifacts caused by dental metal prostheses on PET images: a PET/CT phantom study using different PET/CT scanners. *Ann Nucl Med.* 2009;23(5):443-9
11. van der Vos CS, et al. Metal artifact reduction of CT scans to improve PET/CT. *J Nucl Med.* 2017;58(11):1867-72

# Image guided surgery: clinical validation of lesion identification technologies and exploration of nerve sparing approaches



**G.H. KleinJan, MD, PhD**

March 8, 2018  
University of Leiden

*Promotor:*

Prof. M.A. van Buchem, MD, PhD

*Co-promotores:*

F.W.B. van Leeuwen, PhD  
R.A. Valdés Olmos, MD, PhD

During surgical exploration, for example in sentinel node procedure, lesion identification is critical. Herein optical information plays a key role in real-time assessment and surgical decision-making. In sentinel node identification the hybrid tracer indocyanine green - technetium-99m-nanocolloid (ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid) has recently been introduced. The combined detection technique based on fluorescence and gamma detection provided with the use of the hybrid tracer was evaluated in a large clinical cohort scheduled for a sentinel node procedure. Moreover

Indications	Lymphoscintigraphy	SPECT/CT	Intraoperative radioguidance	
			Gamma probe	Gamma camera
Open				
Melanoma (head and neck) Oral cavity				
Melanoma (leg, arm, trunk)				
Penile cancer Vulvar cancer				
Laparoscopic			Laparoscopic gamma probe	
Prostate				

*Figure 1.* Radioguidance enabled by the hybrid tracer. The first three rows present open surgical procedures (head and neck area, trunk and groin), while the last row presents a laparoscopic procedure (pelvis). The first two columns display examples of preoperative lymphoscintigraphy and SPECT/CT illustrating drainage to the neck, axilla, groin and pelvis. The last column gives an indication of the radioguidance technologies used intraoperatively.

in this thesis we evaluated the value of surgical guidance techniques (radio- and fluorescence guidance) and their further refinement in lesion identification (sentinel nodes, but also nerves).

In part one the focus is on intraoperative identification of sentinel nodes in different malignancies. Here the benefits of the hybrid surgical guidance concept, which

combines radio- and fluorescence guidance, are illustrated. The most common radioguided surgery approaches were discussed: here the possibilities of different, clinically used radioactive tracers and their potential hybrid (radioactive and fluorescent) derivatives are reported on. Furthermore, the various imaging devices designed for radioactivity-based detection are briefly reviewed in the context of generating hybrid-

imaging modalities.

In a clinical study the results of the clinical use of the hybrid tracer ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid in 501 procedures performed for different malignancies (skin malignancies, penile cancer, prostate cancer and vulva cancer) are showed. In this population 1643 SNs were identified based on the combination of gamma tracing (>98%) and fluorescence (>95%) optical detection. Intraoperative SN detection rates using fluorescence guidance proved to be superior to those of blue dye detection (22-78%). Follow-up revealed that use of the hybrid tracer did not negatively influence the false negative rates and outcome values. This study proved that with the use of ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid the radio- and optical guidance during SN biopsy procedure has become universal for different malignancies and anatomical locations.

Also in another study it was demonstrated how an increase in sensitivity and the introduction of anatomical context helped to improve the fluorescence detection of a clinically applied fluorescence laparoscope. In the study that followed, a robot-integrated Firefly fluorescence laparoscope was used to provide guidance during robot-assisted radical prostatectomy, SN biopsy and extended pelvic lymph node (LN) dissection. This study evaluated 55 prostate cancer patients (Briganti nomogram-based risk >5 % on LN metastases) wherein intraoperative fluorescence imaging using standard fluorescence settings visualized 80.4%, SPECT/CT images provided guidance towards the residual SNs. By integrating the fluorescence laparoscope directly into the robotic surgical system a direct link between the preoperative nuclear SPECT imaging information and intraoperative fluorescence detection of SNs was realized.

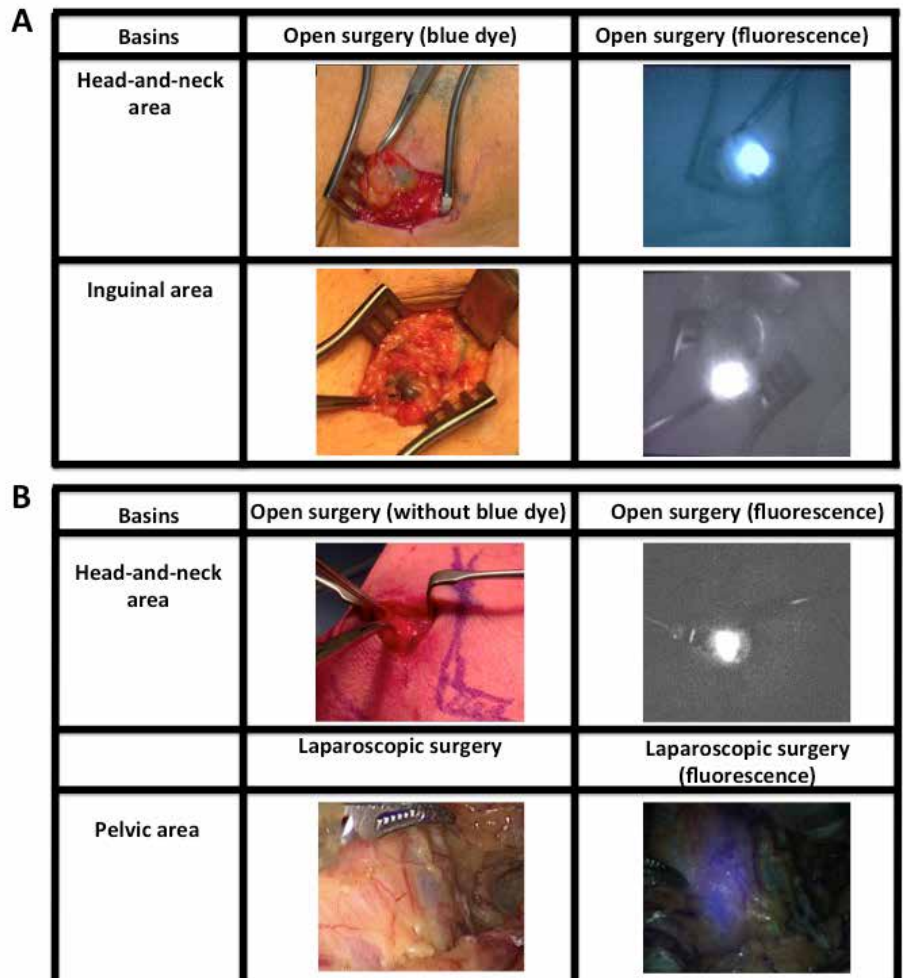


Figure 2. Optical guidance enabled by the hybrid tracer and blue dye. A) Typical examples of procedures combining use of blue dye and the hybrid tracer ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid in the head-and-neck region and groin. B) Typical examples of procedures using only the hybrid tracer for optical guidance (head-and-neck and pelvic region). The first column demonstrates what is seen by eye, while the second column provides insight in the signal obtained via fluorescence imaging with a (laparoscopic) near-infrared dedicated fluorescence camera.

To illustrate the relation between the amount of hybrid tracer (ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid) which was collected in sentinel nodes and their intraoperative identification rates using fluorescence guidance, fluorescence detection findings were derived from a retrospective analysis of 20 head-and-neck melanoma patients, 40 penile and 20 prostate cancer patients scheduled for SN biopsy using ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid. The percentage of migrated hybrid tracer could be

correlated directly to the amount of ICG (range: 0.003-10.8 nmol) and the concentration of ICG (range: 0.006-64.6 μM) in a SN.

Part two of this thesis describes the use of surgical modalities that are used in the hybrid surgical concept. The value of hybrid detection modalities that intergrade radio- and fluorescence imaging functions were assessed in a total of eleven penile cancer patients scheduled

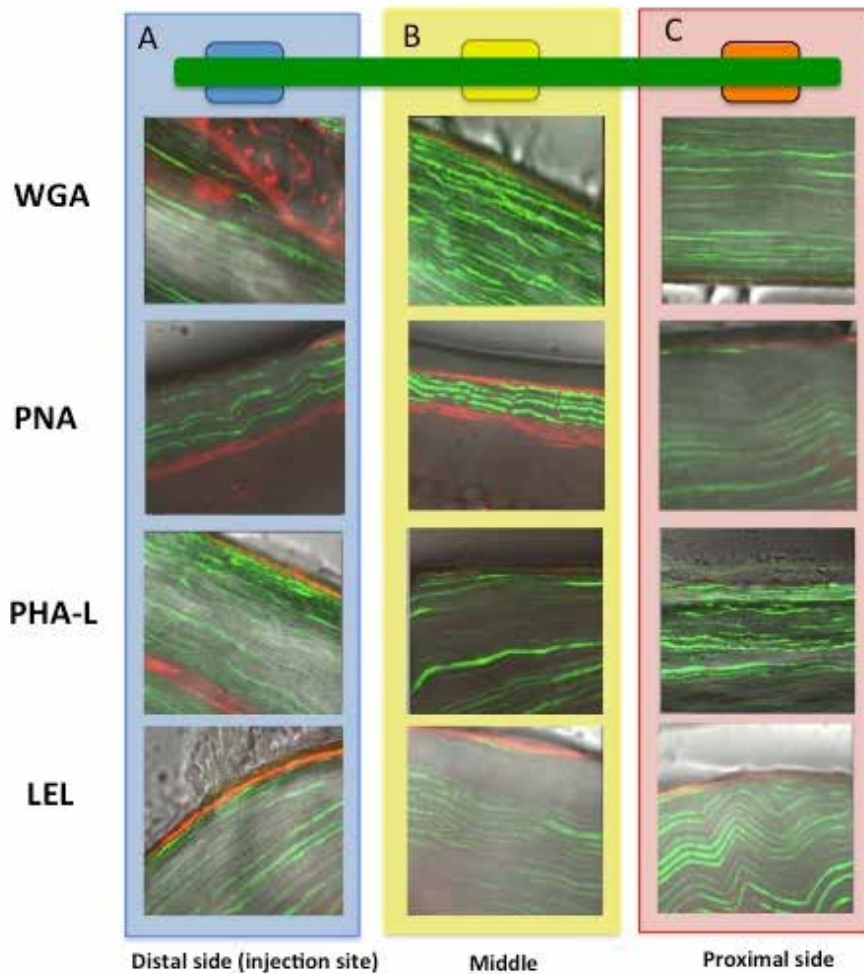


Figure 3. Binding mode after in vivo local administration. The fluorescence signal in nerves from Thy-1 YFP mice (YFP in green and Cy5 in red) was traced from (A) the injection site to (B) the middle and (C) the proximal side of the nerve. In all cases, staining of the epineurium was observed with a decrease in signal when the distance from the injection site increased.

for SN biopsy. Two different hybrid detection modalities were created by combining a gamma ray detection probe (GP) or a gamma camera (GC) with a fluorescence exoscope which allows fluorescence imaging in an open surgery setting. Both combined modalities were evaluated in respectively five and six penile cancer patients during SN biopsy procedures using ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid. The detection modalities work synergistically; overall the GC was most valuable for rough localization (10-30 cm range) of the SNs, the GP for providing convenient real-time

acoustic feedback, while fluorescence guidance allowed detailed real-time SN visualization.

Another modality was used in sentinel node localization penile cancer patients injected with ICG-<sup>99m</sup>Tc-nanocolloid. This nuclear medicine-based navigation concept allowed intraoperative positioning of a fluorescence camera based on preoperative SPECT/CT images. The navigation device was used to provide a real-time augmented reality overlay of the SPECT/CT images and video output of the fluorescence camera.

Another modality that was evaluated was a device used for freehandSPECT navigation. Using this approach in patients with a melanoma located in the head and neck area, 87% of SNs could be navigated to based on the freehandSPECT generated 3D image and could be resected under fluorescence guidance. Fluorescence imaging allowed for the identification of the SNs which could not be identified using navigation. In addition fluorescence imaging provided optical confirmation of the navigation accuracy in all patients.

In part three the influence of nerve preservation on postoperative functional outcome is assessed and preoperative and intraoperative imaging techniques for nerve visualization are evaluated. An intraoperative score quantifying the nerve preservation during robot-assisted prostatectomy (the fascia preservation (FP) score) was used to improve and predict the postoperative erectile function in patients with prostate cancer. To improve the visualization of peripheral nerves before and during surgery, two possible techniques were evaluated, D-Prep MRI (preoperative) and fluorescence imaging (intraoperative), respectively.

Anatomy based nerve containing fascia preservation during robot-assisted radical prostatectomy was evaluated in 1241 prostate cancer patients and related to an international index of erectile function (IIEF) score. Based on age, preoperative IIEF score, Charlson comorbidity score index (CCSI), use of clips and the degree of nerve sparing, it was possible to predict the postoperative erectile function after RARP using a dedicated prediction model.

In an attempt to generate a personalized anatomical roadmap depicting the location of delicate nerves, a D-Prep MRI sequence was applied in the head and neck area

(6 volunteers). The technology clearly detected anatomical variations and allowed for the visualization of peripheral nerves >0.7 mm in diameter. Uniquely, this MRI sequence also provided enhanced insight in the lymphatic anatomy, such as the number of lymph nodes in the surgical field (23.2±4), the sizes of these lymph nodes (range 21-372 mm<sup>3</sup>) and distances of lymph nodes to delicate anatomies.

Reasoning that fluorescence imaging might prevent damage to nerve structures by allowing intraoperative identification, the in vivo nerve staining capabilities of locally administered fluorescent lectin-based

tracers were described. To allow for fluorescence imaging, wheat germ agglutinin (WGA), peanut agglutinin PNA, phytohemagglutinin-L (PHA-L) and lycopersicon esculentum (tomato) lectin (LEL) were functionalized with Cy5. Transfer of these imaging tracers along the sciatic nerve was evaluated in transgenic Thy1-YFP mice (n=12; in this model the nerves are YFP-fluorescent for reference). On average, this approach allowed for identification of nerves up to 1 cm from the administration site.

In conclusion, the techniques described in this thesis could help to improve the clinical outcome

after surgery for patients treated with different malignancies. These techniques could create an optimal balance in tumour or lymph node resection and the sparing of delicate structures in the surrounding anatomical area. Although the techniques are already feasible, their value in the clinical routine have to be proven in additional clinical studies evaluating the postoperative outcome.

[gijskleinjan@hotmail.com](mailto:gijskleinjan@hotmail.com) ♦

**Verkorte SPC LYMPHOSEEK® 50 microgram**

**Naam van het geneesmiddel** Lymphoseek 50 microgram, kit voor radiofarmaceutisch preparaat. **Naam en adres van de vergunninghouder** Norgine B.V., Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam Nederland. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** 50 microgram tilmanocept. De radionuclide maakt geen deel uit van de kit. **Farmacotherapeutische groep** diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie. **Farmaceutische vorm** Kit voor radiofarmaceutisch preparaat. **Indicaties** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Radioactief gelabelde Lymphoseek is geïndiceerd voor beeldvorming en intra-operatieve detectie van afvoerende schildwachtklieren (sentinel nodes) bij een primaire tumor bij volwassen patiënten met borstkanker, melanoom of gelokaliseerd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. Uitwendige beeldvorming en intra-operatieve beoordeling kunnen worden uitgevoerd met behulp van een apparaat voor gammadetectie. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het radioactief gelabelde farmacon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** Potentieel voor overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties Er moet altijd rekening gehouden worden met het mogelijke risico op overgevoelighedsreacties waaronder ernstige, levensbedreigende of fatale anafylactische / anafylactoïde reacties. Indien overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om in noodgevallen onmiddellijk maatregelen te kunnen treffen moeten de juiste geneesmiddelen en apparatuur zoals een endotracheale canule en een beademingsapparaat binnen handbereik zijn. Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen. Nier- en leverfunctiestoornissen De baten-risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Zelfs wanneer de dosis van 74 MBq (2,0 mCi) helemaal niet geïmmineerd zou worden, zou de geschatte stralingsdosis die de patiënt toegediend krijgt niet hoger zijn dan 0,69 mSv. Voorbereiding van de patiënt De patiënt moet vóór aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden aangespoord om in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk de blaas te legen om de straling te verminderen. Speciale waarschuwingen Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen 'natriumvrij'. **Bijwerkingen** In klinische proeven met 553 patiënten waren de meest voorkomende bijwerkingen: irritatie op de injectieplaats (0,7%; 4 van de 553 patiënten) en pijn op de injectieplaats (0,2%; 1 van de 553 patiënten). De incidentie van de hieronder weergegeven bijwerkingen is beoordeeld in klinische onderzoeken met 553 proefpersonen van 18 jaar en ouder die Lymphoseek toegediend kregen. Deze bijwerkingen stonden temporeel in verband met de toediening van Lymphoseek en werden mogelijk veroorzaakt door andere aan de patiënten toegediende geneesmiddelen of door chirurgische ingrepen. Voedings- en stofwisselingsstoornissen: Soms: hypercalciëmie. Zenuwstelselaandoeningen: Soms: afasie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie. Oogaandoeningen: Soms: wazig zien. Hartaandoeningen: Soms: sinus tachycardie. Bloedvataandoeningen: Soms: flushing (blozen). Maagdarmsstelselaandoeningen: Soms: misselijkheid. Huid- en onderhuidaandoeningen: Soms: irritatie van de huid. Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen: Soms: pijn in ledematen, skeletspierstelselpijn, nekpijn, kaakpijn. Nier- en urinewegaandoeningen: Soms: mictiedrang, pollakisurie. Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen: Soms: pijn in de borst. Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: irritatie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, verhit gevoel. Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: Soms: pijn op de plaats van incisie, seroom, wonddehiscentie. Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis voor een volwassene (70 kg) 0,69 mSv is wanneer de maximale aanbevolen radioactiviteit van 74 MBq wordt toegediend, wordt verwacht dat deze bijwerkingen met een lagere waarschijnlijkheid zullen optreden. **Afleverstatus** U.R. **Datum van herziening van de tekst** 16 september 2017. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine B.V.

**NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:**  
EU/1/14/955/001  
EU/1/14/955/002

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

1. Prestatie- en tariefbeschikking add on geneesmiddelen september 2017 op aanvraag (TB/REG-18630-01) dd 31 aug. 2017.  
<https://www.nza.nl/regelgeving/tarieven-en-prestaties/>

LYMPHOSEEK is een geregistreerd handelsmerk van Navidea Biopharmaceuticals Inc., in licentie gegeven aan de SpePharm AG groep.

NORGINE en het zeillogo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.

NL/LYM/1017/0007 • 12/2017 • LYM1003



**Lymphoseek**  
kit voor bereiding van <sup>99m</sup>Tc-tilmanocept voor injectie



# Multiple aspects of plasma cell dyscrasia



**E. de Waal, MD, PhD**

April 25, 2018

Rijksuniversiteit Groningen

*Promotor:*

prof. E. Vellenga, MD, PhD

*Co-promotor:*

prof. R. Slart, MD, PhD

De plasmacel is een witte bloedcel in het beenmerg die zorgt voor de productie van antistoffen. Woekering van monoklonale plasmacellen kan een heel scala aan ziektebeelden geven. Het Multipel Myeloom (MM), in Nederland ook wel de ziekte van Kahler genoemd, is het meest bekende ziektebeeld hieraan gerelateerd. Behandeling van MM gebeurt met chemotherapie, die wordt gestart als aan de CRAB criteria wordt voldaan. De CRAB criteria bestaan uit een te hoog calcium in het bloed (C), nierfunctie stoornissen (R), bloedarmoede (A) of botaantasting door plasmacellen (B). Botaantasting door plasmacellen veroorzaakt pijn en in sommige gevallen pathologische fracturen. Het opsporen van deze botafwijkingen gebeurt door middel van beeldvorming

met röntgenfoto's of een CT-scan. Dit weerspiegelt de anatomische weergave van de botstructuur. Daarnaast kan men met nucleaire beeldvorming gebruik maken van biologische eigenschappen van de (kwaadaardige) cel. Momenteel wordt er veel onderzoek gedaan naar de optimale scanmethode om botaantasting bij MM op te speuren. Ook wordt er gekeken naar in hoeverre deze scans een prognostische waarde hebben.

Hoewel MM vaak goed reageert op chemotherapie, recidiveert de ziekte vroeg of laat. Ook in die situatie is het belangrijk om opnieuw te kijken naar botaantasting. Tot enkele jaren geleden werd voor het opsporen van botaantasting gebruik gemaakt van röntgenfoto's. Er moet meer dan 30% aantasting zijn voordat dit zichtbaar wordt op röntgenfoto's. Bovendien blijven de afwijkingen zichtbaar op de foto's, ook na behandeling. Dit betekent dat deze techniek moeilijk te gebruiken is om het effect van behandeling te monitoren. Van de verschillende tracers die we in studies gebruikt hebben, bleek de FDG PET/CT de meest waardevolle. Tijdens het maligne proces worden er veel voedingsstoffen en ook zuurstof gebruikt om te groeien. Het is bekend dat er in haarden met MM-activiteit een verlaagd zuurstofgehalte mogelijk is. Ook is er duidelijke toename van angiogenese in de MM haarden. De  $^{18}\text{F}$ -fluoroazomycin arabinoside ( $^{18}\text{F}$ -FAZA) scan is een methode om het zuurstofgehalte te meten. Bij patiënten met haarden op de  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET scan werd een  $^{18}\text{F}$ -FAZA scan gemaakt. De haarden waren echter niet terug te vinden op de  $^{18}\text{F}$ -FAZA scan. Door middel van kleuring op het beenmerg hebben we wel verschillende markers aan kunnen tonen die een rol spelen bij angiogenese. Aanwijzingen voor directe hypoxie konden we met de  $^{18}\text{F}$ -FAZA

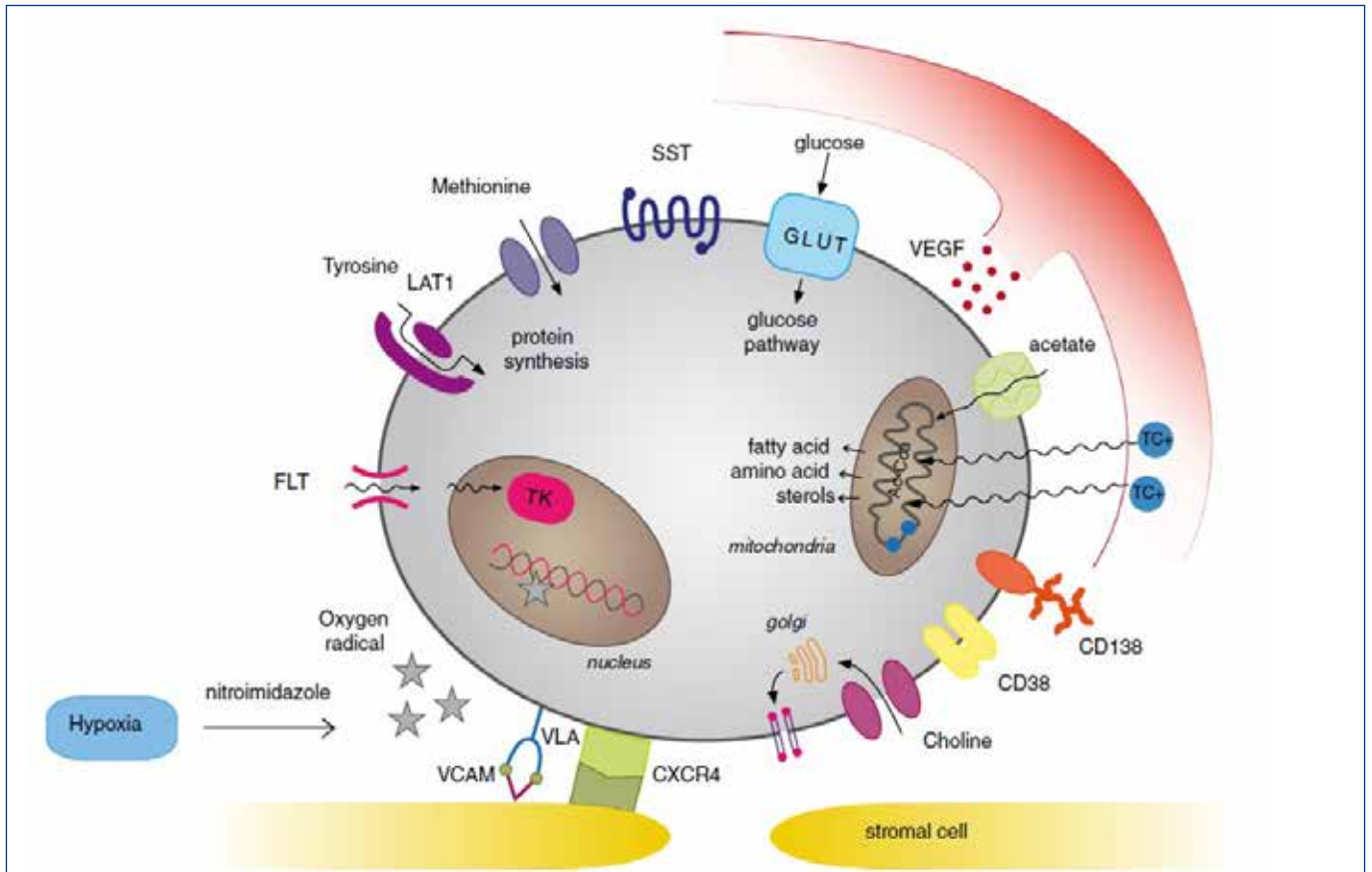
scan niet aantonen.

Daarnaast hebben we onderzoek gedaan in Noord-Nederland waarbij patiënten met een recidief MM werden behandeld met een combinatie van bortezomib, dexamethason en lage dosis orale cyclofosfamide. Vervolgens zijn de patiënten een jaar lang behandeld met een onderhoudsbehandeling bestaande uit bortezomib en cyclofosfamide. Het onderzoek heeft aangetoond dat bortezomib, dexamethason en lage dosis orale cyclofosfamide effectief is en dat een jaar onderhoudsbehandeling met bortezomib en cyclofosfamide een gunstige uitwerking heeft op het ziekteproces.

Trombose is een veel voorkomende complicatie bij het MM. Behandeling met bepaalde medicamenten tegen het MM (immunomodulerende drugs; ImiDs) verhoogt dit risico. Het blijkt dat trombose vaak voorkomt bij patiënten met MM, ook bij patiënten die geen IMiD gebruiken. Het gebruik van anti-trombotische middelen moet intensiever toegepast worden en mogelijk moet de dosering worden aangepast.

Het laatste onderdeel van dit proefschrift beschrijft zeldzame aandoeningen gerelateerd aan plasmacelziekte. Patiënten met een plasmacytoom in Noord-Nederland zijn in kaart gebracht. De resultaten van deze studie laten zien dat patiënten met een ossaal plasmacytoma een veel grotere kans hebben om uiteindelijk MM te ontwikkelen dan patiënten met een extramedullair plasmacytoom. Als laatste wordt de zeldzame ziekte scleromyxoedem beschreven.

[esther.de.waal@znb.nl](mailto:esther.de.waal@znb.nl) ♦



**Table 1** Various nuclear imaging techniques [PET and single-photon emission computed tomography (SPECT)] and their targets

Mechanism of action	Tracer	Target
<b>Cell metabolism</b>		
Glucose	[18 F]-FDG	Glucose uptake
Amino acid	[11C]-MET	Methionine
	[18 F]-FAMT	L-type aminoacid transporter 1
Nucleotide	[18 F]-FLT	Activity of thymidine kinase
	[11C]-4DST	Activity of thymidine kinase
Membrane metabolism	[11C]-ACT	Acetate/fatty acid synthesis
	[11C]-choline	Choline
<b>Receptor targeting</b>		
Somatostatin receptor scintigraphy	[111In]-pentetreotide	Somatostatin receptor
Chemokine receptor 4	[68Ga]-Pentixafor	CXCR-4 receptor
Very-late-antigen-4	[64Cu]-CB-TE1A1P-LLP2	VLA-4
<b>Mitochondrial activity</b>		
	[99mTc]-sestamibi	Mitochondria
	[99mTc]-tetrofosmin	Mitochondria
<b>Angiogenesis and hypoxia</b>		
Hypoxia	[18 F]-FAZA	Hypoxia
Angiogenesis	[89Zr]-bevacizumab	Circulating VEGF

Legend: [18 F]-FDG: [18 F]-fluorodeoxyglucose, [11C]-MET: [11C]-Methionine, [18 F]-FAMT: [18 F]-alpha-methyltyrosine, [18 F]-FLT: [18 F]-fluoro-3-deoxy-L-thymidine, [11C]-4DST: Methyl-11C-40- thiothymidine, [11C]-ACT: [11C] acetate, [18 F]-FAZA: 1- $\alpha$ -D:-(5-deoxy-5-[18 F] fluoroarabinoofuranosyl)-2-nitroimidazole, VEGF: vascular endothelial growth factor, CXCR4: chemokine receptor 4, VLA-4: very late antigen-4

PET- en SPECT-tracers en hun aangrijpingspunten. Uit: de Waal EGM, Glaudemans AWM, Schröder CP, Vellenga E, Slart RHJA. Nuclear medicine imaging of multiple myeloma, particularly in the relapsed setting. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(2):332-41

# Multimodal image-guided interventions using oncological biomarkers



**M.A. Stammes, PhD**

May 22, 2018

University of Leiden

*Promotor:*

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD

*Co-promotores:*

A.L. Vahrmeijer, MD, PhD

L.J. Cruz-Ricondo, PhD

Op dit moment is kanker een van de belangrijkste doodsoorzaken in de wereld. Het doel van het onderzoek uitgevoerd in dit proefschrift is dan ook om een bijdrage te leveren aan zowel de diagnostiek als behandeling van kankerpatiënten.

Een van de speerpunten van het kankeronderzoek is om deze meer patiënt- en doelgericht te maken. Op deze manier hopen we de nauwkeurigheid om kankercellen te vernietigen te verhogen en om daarnaast meer gezond weefsel te kunnen sparen. Er zijn meerdere manieren om dit aan te pakken en te verbeteren.

In het eerste gedeelte van het

proefschrift wordt de mogelijke meerwaarde van beeldgeleide chirurgie besproken en bediscussieerd. Het onderzoek dat in dit gedeelte is uitgevoerd, toont aan dat beeldvorming van grote meerwaarde kan zijn tijdens de operatie. Het slagingspercentage hiervan is echter afhankelijk van de keuze van de beeldvormende modaliteit in combinatie met het target waartegen het contrastmiddel gericht is. In het tweede gedeelte wordt een stof getest die necrose aantoont. In dit gedeelte wordt succesvol aangetoond dat deze stof gebruikt zou kunnen worden als biomarker voor een vroege evaluatie van de behandelrespons tijdens een kankerbehandeling.

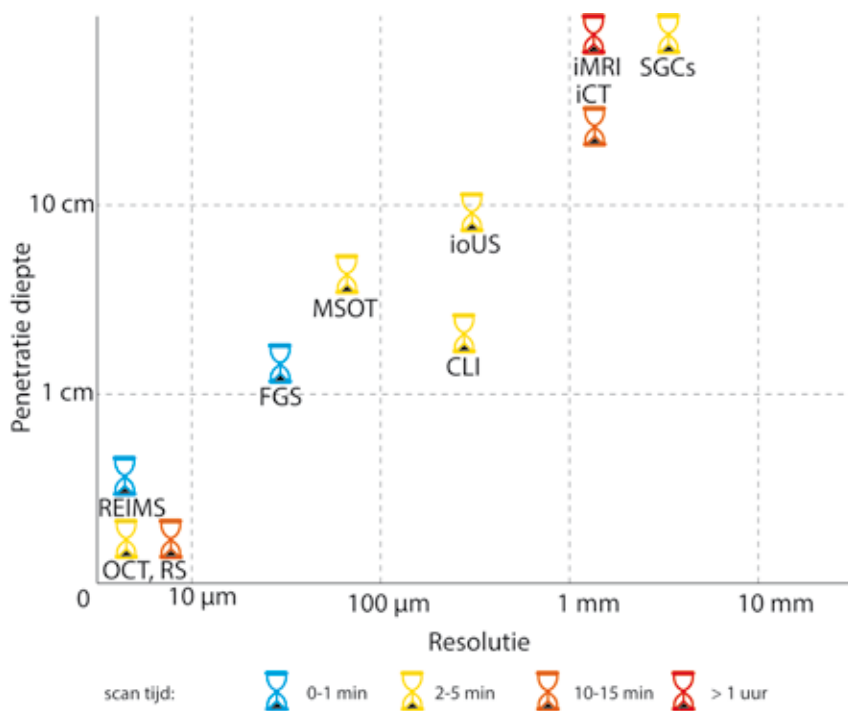
## Beeldgeleide chirurgie

Voor de start van een behandeling van een kankerpatiënt met een solide tumor worden verschillende vormen van beeldvorming gedaan om een goed overzicht te krijgen van de conditie van de patiënt en voor de stadiëring van de tumor. Tijdens een operatie is het beeld echter veranderd doordat de anatomie van alle weefsels gewijzigd is. Het vaststellen van de rand van de tumor kan dan dus niet meer op basis van de voorafgaande beeldvorming adequaat gedaan worden maar moet geschieden door visuele inspectie en palpatie door de chirurg, ditzelfde geldt voor de complete verwijdering van de tumor. De bevestiging of dit juist was wordt bepaald door histologische inspectie van het uitgenomen weefsel door de patholoog. De histologie resultaten zijn echter pas een week na de operatie bekend. Het grote voordeel van beeld- of moleculair- geleide chirurgie is dat, door de toevoeging

van deze nieuwe techniek, de chirurg een directe terugkoppeling krijgt over het weefsel wat hij uitgenomen heeft door een verbetering van het zicht.

Over het algemeen kan ieder element in een tumor dat specifiek geactiveerd, tot expressie gebracht of overgereguleerd wordt, dienen als doelwit voor beeldgeleide chirurgie. Op dit moment zijn een groot aantal van dit soort 'elementen' of biomarkers voor optische beeldvorming in verschillende fases van onderzoek, waarbij veelbelovende resultaten worden verkregen. Voor de ontwikkeling van nieuwe beeldgeleide technieken zijn doelgerichte contrastmiddelen noodzakelijk om de betrouwbaarheid en beeldkwaliteit te verhogen. Hierbij lijken specifieke 'doelen', die ruimschoots aanwezig zijn op het celoppervlak van tumorcellen en afwezig zijn bij gezonde cellen, de beste en meest kansrijke kandidaten voor beeldgeleide chirurgie. Daarnaast is het zinvol om op zoek te gaan naar alternatieve beeldvormende modaliteiten of combinaties hiervan. Een van die alternatieve technieken is multi-spectrale optoacoustische tomografie (MSOT). MSOT is vergelijkbaar aan optische fluorescente beeldvorming, alleen gebruikt MSOT licht als bron en geluid voor signaaldetectie, waardoor de penetratiediepte groter is. Bovendien is MSOT een 3D techniek met de bijbehorende voordelen ten opzichte van de 2D beeldvorming verkregen met fluorescentie. Daarnaast wordt hard gemaakt dat een combinatie van beeldvormende modaliteiten uit verschillende groepen onontbeerlijk is voor het verkrijgen van een compleet overzicht van de tumor voor de operatie (zie figuur).





Grafische weergave van mogelijke modaliteiten van beeldvorming die gebruikt kunnen worden voor beeldgeleide chirurgie. Hierbij zijn de karakteristieken die het meest interessant zijn in de praktijk tegen elkaar uitgezet; de optimale resolutie (x-as), tegen de maximale penetratie diepte (y-as) en gemiddelde scantijd (zandloper) (1).

iMRI=intraoperative Magnetic Resonance Imaging  
 iCT=intraoperative Computed Tomography  
 ioUS=intraoperative Ultrasound  
 FGS=Fluorescence Guided Surgery  
 MSOT=Multispectral Optoacoustic Tomography  
 CLI=Cherenkov Luminescence Imaging  
 SGCs=Small Gamma Cameras  
 RS=Raman Spectroscopy  
 OCT=Optical Coherence Tomography  
 REIMS=Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry

### Beeldvorming van necrose

Celdood is een essentieel proces in het menselijke lichaam om in zijn geheel te kunnen overleven. Tumorceldood is meestal het effect van een kankerbehandeling en hoewel onnatuurlijk geïnduceerd van buiten het lichaam noodzakelijk om patiënten kanker te laten overleven. In dit gedeelte van het proefschrift doen we de aanname dat een verhoging van de hoeveelheid celdood in een tumor een teken is dat een patiënt reageert op de behandeling. Dit is een aanname, omdat het ook mogelijk is dat door de behandeling de biologische systemen rond een tumor geactiveerd worden en dat de tumor daardoor zelfs sneller gaat groeien. De tweede aanname is dat necrose de belangrijkste vorm van celdood is, die plaatsvindt tijdens het behandelproces van kankerpatiënten. Deze aanname doen we omdat necrose geclassificeerd wordt als onnatuurlijk en veroorzaakt door directe onherstelbare schade aan de cel.

In het proefschrift werd aangetoond dat de twee gecarboxyleerde cyanines, HQ5 en IRDye800CW, een sterke aantrekkingskracht tot necrose hebben. Het exacte mechanisme waarmee ze binden op moleculair niveau is onduidelijk. We weten dat deze stoffen zich richten op cytoplasmatische eiwitten, die beschikbaar komen nadat de membraanintegriteit verbroken is. Hiermee is de aanname uit bovenstaande alinea gerechtvaardigd, aangezien het eindpunt bij vele vormen van celdood het verlies van de membraanintegriteit is.

Om deze stoffen in de toekomst klinisch bruikbaar te maken en om de hoeveelheid celdood te kunnen kwantificeren hebben we een van de leden van de HQ5 familie, HQ4, gekoppeld met een radioactief label (<sup>111</sup>In-DTPA) waarna nog steeds necrose-specifieke binding plaatsvindt. Hierdoor heeft HQ4 de potentie om gebruikt te gaan worden

voor meerdere klinische toepassingen. Een van de belangrijkste potentiële toepassingen is de evaluatie van behandelrespons van zowel chemotherapie als radiotherapie welke beide worden aangetoond in dit proefschrift.

Kort samengevat laten de onderzoeken in dit proefschrift zien dat er meerdere veelbelovende technieken in ontwikkeling zijn, die mogelijk van meerwaarde kunnen zijn bij beeldgeleide chirurgie en behandel-evaluatie van kankerpatiënten. Dit proefschrift toont ook aan dat het combineren van beeldvormende technieken en biomarkers noodzakelijk is om de behandeling van kankerpatiënten verder te kunnen verbeteren.

[m.a.stammes@lumc.nl](mailto:m.a.stammes@lumc.nl) ♦

(1). Stammes MA, Bugby SL, Porta T, et al. Modalities for image- and molecular-guided cancer surgery. Br J Surg. 2018;105(2): e69-e83

*Dienst in de kijker*

## Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

Philippe Baars, Simone Jap-A-Joe, Ferida Sivro

### Inleiding

Sinds twee jaar zijn de afdelingen Nucleaire Geneeskunde van het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis (nu OLVG locatie West) en de Nucleaire Geneeskunde als onderdeel van de Radiologie van het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (nu OLVG locatie Oost) gefuseerd als onderdeel ook van de grote nu samengesmolten vakgroep Radiologie en Nucleaire Geneeskunde van het OLVG. Met 3,2 FTE Nucleair Geneeskundigen over twee locaties (met in totaal vier SPECT/CT camera's, een DEXA en een splinternieuw PET Centrum (locatie West) wordt het werk nu verdeeld.

### Fusie Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG) en Sint Lucas Andreas (SLAZ)

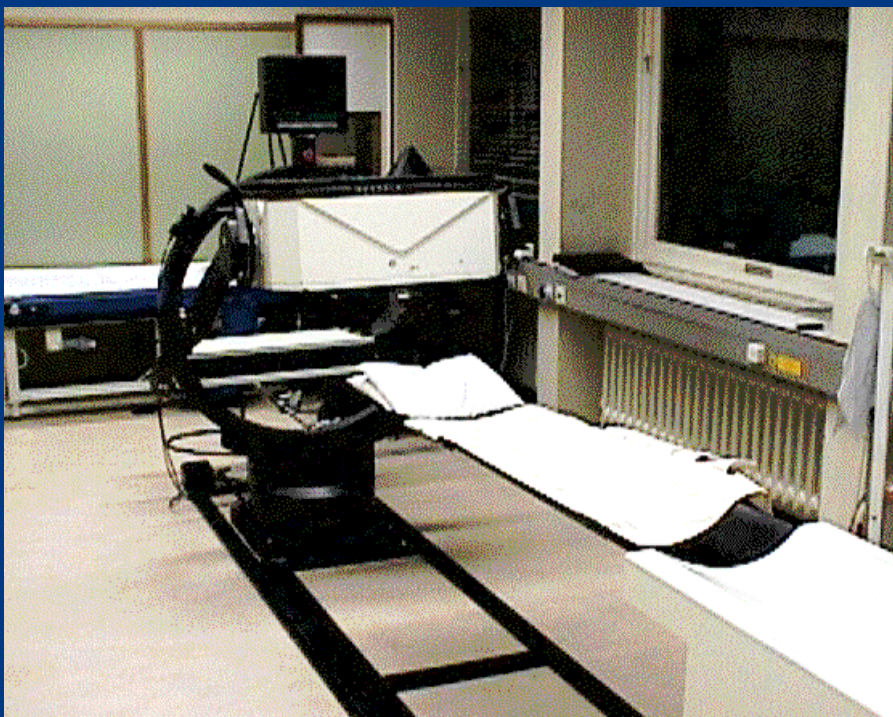
Het huidige OLVG is ontstaan uit een vrij recente fusie (2015) tussen het Amsterdamse Onze Lieve Vrouwe Gasthuis en het Sint Lucas Andreas ziekenhuis ofwel SLAZ. Het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis was al eerder ontstaan uit een fusie van het Andreas en het Sint Lucas ziekenhuis in 1996. De fusie is ontstaan als gevolg van de noodzaak om in de regio Amsterdam meer en beter aan de moderne kwaliteitseisen te voldoen en krachten te bundelen in onder andere de oncologische chirurgie en te kunnen

beantwoorden aan de landelijke SONCOS (Stichting Oncologische Samenwerking) normen. Het huidige OLVG nu is een groot Topklinisch opleidingsziekenhuis aangesloten bij de SANTEON groep, met veel aandacht voor opleiding, onderwijs en wetenschappelijk onderzoek. Onlangs is na veel ziekenhuisbrede inspanning van iedereen, ook het NIAZ certificaat toegekend.

Er is een goede samenwerking met overige stads- en regionale ziekenhuizen op verschillende vakgebieden waarbij onder andere nauw wordt samengewerkt met het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, de AMC/VU groep, het BovenIJ ziekenhuis in Amsterdam Noord en het Zwaans Medisch Centrum. Sinds 2014 bestaat het Oncologisch Centrum Amsterdam, waarbij op hoog niveau complexe zorg wordt verleend aan de oncologische patiënten en er een samenwerkingsverband is met het BovenIJ ziekenhuis.

### Voorgeschiedenis van de twee afdelingen NG

De Nucleaire geneeskunde (toen nog *Isotopenlab* genaamd) in het voormalig Andreas ziekenhuis is ontstaan als een kleine afdeling (aparte vakgroep Nucleaire Geneeskunde) met een enkelkops Gamma camera en later vervangen door de Philips Forte tweekops camera, 2,0 FTE laboranten en 0,5 FTE medische staf eerst op locatie Andreas (waar nu het mooie nieuwbouwproject Andreas Ensemble is gevestigd) en werd na een fantastische tijd op een A-locatie in Amsterdam (Th. de



Enkelkops GE camera in het voormalige Andreas ziekenhuis te Amsterdam



*Nucleair geneeskundige Simone Jap-A-Joe naast een van de SPECT/CT systemen in locatie Oost van het OLVG*

Bockstraat 8) op de begane grond verhuisd vanwege grote groei naar locatie SLAZ (op de Jan Tooropstraat) in 2003, nadat het Andreas fuseerde met het Sint Lucas ziekenhuis (al in 1996).

Nieuwe camera's, en uiteindelijk nieuwe, maar krappe behuizing (snel groeiende afdeling) op locatie Jan Tooropstraat in het dan genoemde SLAZ (de huidige OLVG locatie West), werden neergezet voor ongeveer drieduizend verrichtingen. Dit was een grote stap voorwaarts. Cardiologen vanuit het Andreas ziekenhuis hebben veel bijgedragen aan de motivatie van de medische staf om een eigen afdeling Nucleaire Geneeskunde te onderhouden (dr. Groutars en dr. Schroeder Tanka) vanwege de

vanouds sterke betrokkenheid vanuit deze vakgroep met de Nucleaire Geneeskunde. In eerste instantie kortdurend vanuit de VU ondersteund maar in latere fase werd de medische staf gedetacheerd vanuit het AVL (vier dagdelen per week) van 2001 tot en met 2005. Hierdoor groeide de afdeling explosief (AVL en SLAZ liggen geografisch ook dicht bij elkaar). Door deze snelle groei was er uiteindelijk vanuit de staf van het SLAZ in 2005 de wens om eigen nucleair geneeskundige stafleden fulltime in dienst te hebben. Collega's Ferida Sivro en Philippe Baars werden in 2005 vanuit het AVL (tezamen met Renato Valdés Olmos en Kees Hoefnagel als hoofd van de AVL afdeling destijds) opgenomen in de medische staf van het SLAZ maar

bleven (ook vanwege de nauwe samenwerkingsverbanden) stafleden en werkzaam in het AVL, alwaar zij ook nog steeds een dag in de week aanwezig zijn in het huidige AVL team geleid door collega Marcel Stokkel. Dit heeft geleid tot de nauwe verbintenis die er tot op heden nog steeds is, waarbij met name gedacht moet worden aan het PET/CT verrichtingen en ondersteuning hiervoor gedurende de afgelopen jaren door het AVL.

De Nucleaire Geneeskunde in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis aan het Oosterpark (tegenwoordig OLVG locatie Oost), is van oudsher altijd een onderdeel van de vakgroep radiologie geweest. Sinds het begin van de jaren 80 had de afdeling radiologie



*Nucleair geneeskundigen Ferida Sivro en Philippe Baars samen met AGIO in MSK Nucleaire stage Iris Kilsdonk naast het PET/CT systeem in locatie West van het OLVG.*

al een vooruitstrevende visie en werd er al nucleair geneeskundig onderzoek verricht en beoordeeld door de in de Nucleaire Geneeskunde gespecialiseerde radiologen, eerst door Wim Verdegaal en later overgenomen door onder andere Jan van Unnik.

Bij de sterke groei van verrichtingen (mede vanuit het Bovenij Ziekenhuis Amsterdam Noord en andere

klinieken zoals de Bergman klinieken) ontwikkelde zich in 2010 ook de behoefte om een dedicated Nucleair Geneeskundige aan te stellen binnen de Radiologie vakgroep die voor meer stabiliteit en verdere vooruitgang van het vak kon zorgdragen.

Collega Simone Jap-A-Joe (ook veel radiologische ervaring opgedaan binnen deze Radiologie groep) heeft er, tezamen met radioloog Jan

van Unnik (nu met pensioen) en de MBB'ers de afgelopen jaren middels veel inzet voor gezorgd dat op hoog niveau nucleaire patiëntenzorg voor het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis en externe aanvragers kon worden gecontinueerd.

### **Heden**

De recente en complexe fusie van zowel de aparte vakgroep Nucleaire Geneeskunde (OLVG locatie West,

voorheen Lucas Andreas) samen met de twee fusierende afdelingen Radiologie van het SLAZ en de vakgroep Radiologie van het OLVG (waarin al de Nucleaire Geneeskunde locatie Oost van oudsher was ingebed) in het kader en ten behoeve van onder andere de opleiding, heeft geleid tot een prachtig nieuw PET Centrum. Deze ontwikkeling is met name ook gerealiseerd ter ondersteuning van de nieuwe CORONA opleiding en sterke behoefte vanuit de kliniek en het Oncologisch Centrum Amsterdam om deze PET onderzoeken ook zelf te kunnen aanbieden aan onze patiënten als groot opleidingsziekenhuis. De fusie heeft inmiddels geleid tot een zeer nauwe en vruchtbare samenwerking van beide disciplines op de twee locaties waarin snel geschakeld kan worden (onder andere door inmiddels gelijke en gekoppelde PACS en ZIS systemen) en waarbij het beleid wordt bepaald vanuit een dagelijks bestuur (met Eric Jan

Haanraadts als Medisch Manager van de vakgroep Radiologie en Nucleaire Geneeskunde).

Het dagelijks bestuur is inmiddels geworden tot een sterk samenhorig gremia waarin drie radiologen en een nucleair geneeskundige (Philippe Baars) tezamen met een bedrijfskundig manager (Inge Schaft) het beleid bepalen en de belangen behartigen voor de gehele vakgroep bestaande uit 22 radiologen en 3 nucleair geneeskundigen.

De vakgroep Radiologie op beide locaties heeft nu als collectief (evenals voorheen separaat), de opleidingsbevoegdheid (met opleiders Annet Driessen-Waaijer en Sebastiaan Jensch) met nu in totaal vijftien arts-assistenten in opleiding verdeeld over de twee locaties. Het streven is dan ook om (tijdens de opleidingsvisite in Oktober as.) gezien de uitgebreide aanwezige faciliteiten met betrekking tot de

Nucleaire Geneeskunde met meer dan 13 duizend verrichtingen, opleidingsbevoegdheid te verkrijgen voor de common trunk en ondersteunend te kunnen zijn voor de radiologische differentiatie MSK, Cardio-thoracaal en Abdomen waarin een nucleair geneeskundige deel zal uitmaken van de opleidingsgroep.

Het is duidelijk dat met een inmiddels camera-‘wagenvark’ van vier moderne SPECT/CT camera’s, een DEXA, een gloednieuwe digitale PET/CT (VEREOS), twee therapiekamers en een eigen hot-lab (op locatie West) waar ook voor andere instellingen radiofarmaca worden bereid, de Nucleaire Geneeskunde van het OLVG (met tien MBB’ers, drie baliemedewerkers, een teamleider en een organisatorisch manager) sterk voorbereid is op de ‘hybride’ toekomst en samenwerking met de radiologie.

*p.c.baars@olvg.nl* ♦

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2018  
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

dr. B.F. Bulten  
benbulten@gmail.com  
dr. R.A. Valdés Olmos  
r.a.valdes\_olmos@lumc.nl

#### Redactie

dr. J.J.M. Balink  
dr. M. Bauwens  
drs. B. Bosveld  
drs. N. Bouwman  
drs. J. Emmering  
ir. J.A.C. van Osch  
drs. E.C. Owers  
A. Reniers  
drs. G.N. Stormezand

#### Bureauredactie

drs. Anuska Muijres  
T: 0475 597151  
E: anuska@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  
Annemieke 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 40

Nummer 4: 6 december 2018

#### Verschijningsdata, jaargang 41

Nummer 1: 26 maart 2019  
Nummer 2: 25 juni 2019  
Nummer 3: 24 september 2019

#### Aanleveren kopij, jaargang 40

Nummer 4: 15 september 2018

#### Aanleveren kopij, jaargang 41

Nummer 1: 1 januari 2019  
Nummer 2: 1 april 2019  
Nummer 3: 1 juli 2019

#### 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.

# Cursus- en congresagenda

## 2018

**International conference on Nuclear Medicine & Radiation Therapy 2018, theme "Advancement in diagnostics imaging and patient Care"**  
1 - 2 October 2018, Stockholm, Sweden, <https://nuclearmedicine.euroscicon.com/>

**NVKF Lustrumcongres 2018 - De Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica bestaat dit jaar 45 jaar.**

4 - 5 Oktober 2018, Philharmonie te Haarlem, <https://lustrumnvkf2018.nl/>

**ISNS 2018 - International Sentinel Node Society Biennial Meeting 11 - 13 October 2018, Kioi Conference, Tokyo Garden Terrace, Japan,**  
<http://www2.convention.co.jp/isns2018>

**EANM 2018 - 31st Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine**

13 - 17 October, 2018, Düsseldorf, Germany, <http://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

**1st Dutch Thyroid Cancer Meeting**

1 november 2018, SS Rotterdam, <https://dutchthyroid.nl/meeting-2018/>

**RSNA 2018 - Radiological Society of North America Annual Meeting**

25 - 30 November 2018, McCormick Place, Chicago, <http://rsna-2018.com>

**NVNG lustrumsymposium n.a.v. 50 jaar Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde - Thema "Van wereld vol wonderen naar de wondere wereld van theranostics"**

14 December, 2018, De Efteling, Tilburg, [www.50jaarnvng.nl](http://www.50jaarnvng.nl)

## 2019

**ECR 2019 - European Congress of Radiology**

27 Februari - 3 Maart 2019, Vienna, Austria, <https://www.myesr.org/congress>

**BELNUC, 19th Symposium 2019**

10 - 12 May, 2019, Liège, Belgium, <http://belnuc.be/content/liege-2019-19th-symposium-belgian-society-nuclear-medicine>

**ICNC 2019, Nuclear Cardiology & Cardiac CT**

12 - 14 May, 2019, Lisbon, Portugal, <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ICNC>

**SNMMI 2019 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**

22 - 25 June, 2019, Anaheim, California, USA, <http://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=23028>

**EANM 2019 - 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine**

12 - 16 October, 2019, Barcelona, Spain, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

## Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen. 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 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](mailto:nucleaire@kloosterhof.nl)

MET DUIDELIJKHEID KOMT PRECISIE  
RECEPTOR-GERICHTE SCHILDWACHTKLIERDETECTIE

**Lymphoseek** 

kit voor bereiding van  $^{99m}\text{Tc}$ -tilmanocept voor injectie



LYMPHOSEEK® kan als add-on geneesmiddel  
bij de zorgverzekeraar worden gedeclareerd<sup>1</sup>

Indicaties: schildwachtklieerdetectie bij volwassen  
patiënten met borstkanker, melanoom of gelokaliseerd  
plaveiselcelcarcinoom van de mondholte



# The value of colour scaling

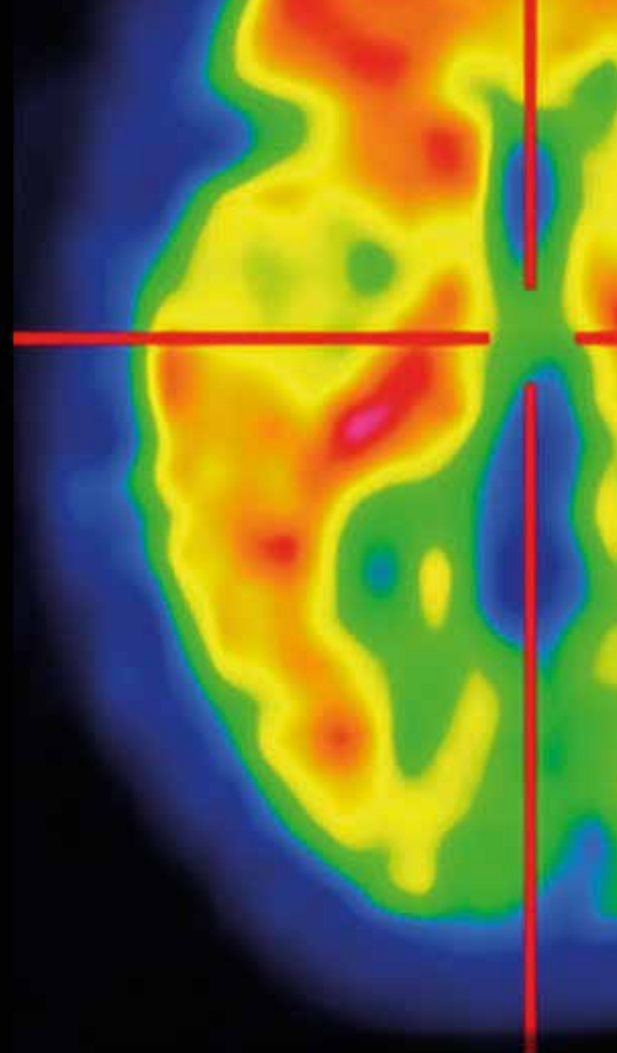
VIZAMYL is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour<sup>1</sup>

VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments<sup>2</sup>

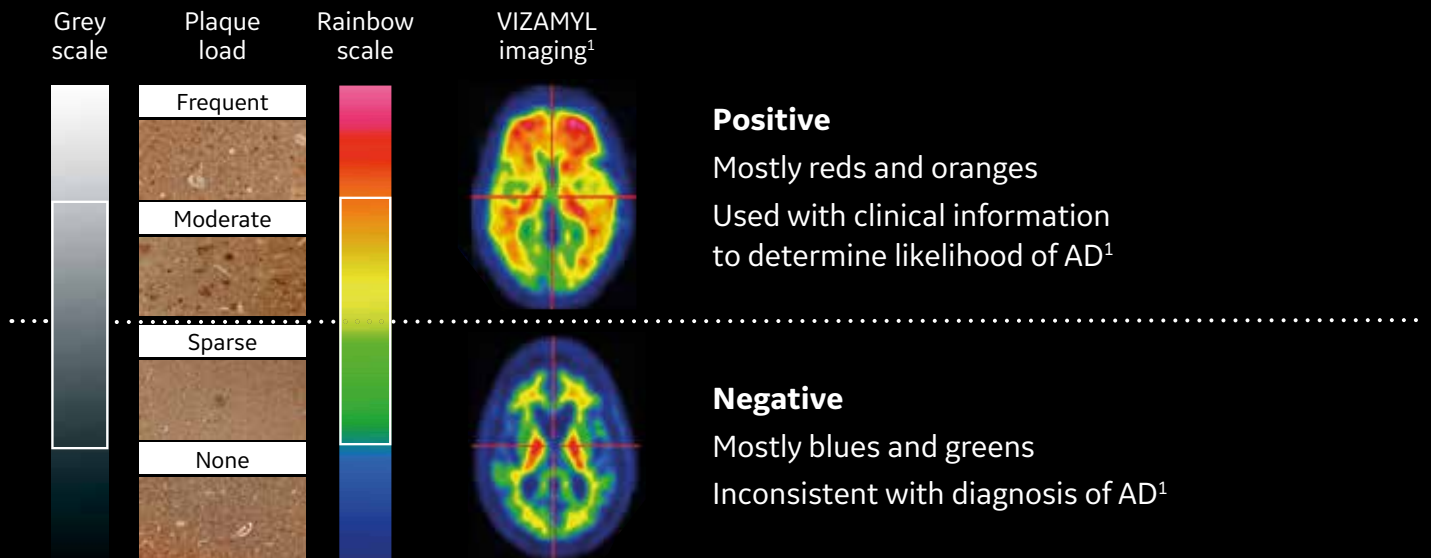
**Sensitivity: 91%**

**Specificity: 90%**

n=106  
VIZAMYL imaging vs autopsy standard of truth



VIZAMYL colour imaging provides accurate differentiation – even in equivocal cases with a borderline plaque load<sup>2</sup>



#### References:

- VIZAMYL flutemetamol (<sup>18</sup>F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), August 2014.
- Ikonomic MD et al. Acta Neuropathol Commun 2016; 4(1): 130.

#### Abbreviations

AD: Alzheimer's disease  
PET: positron emission tomography

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine

