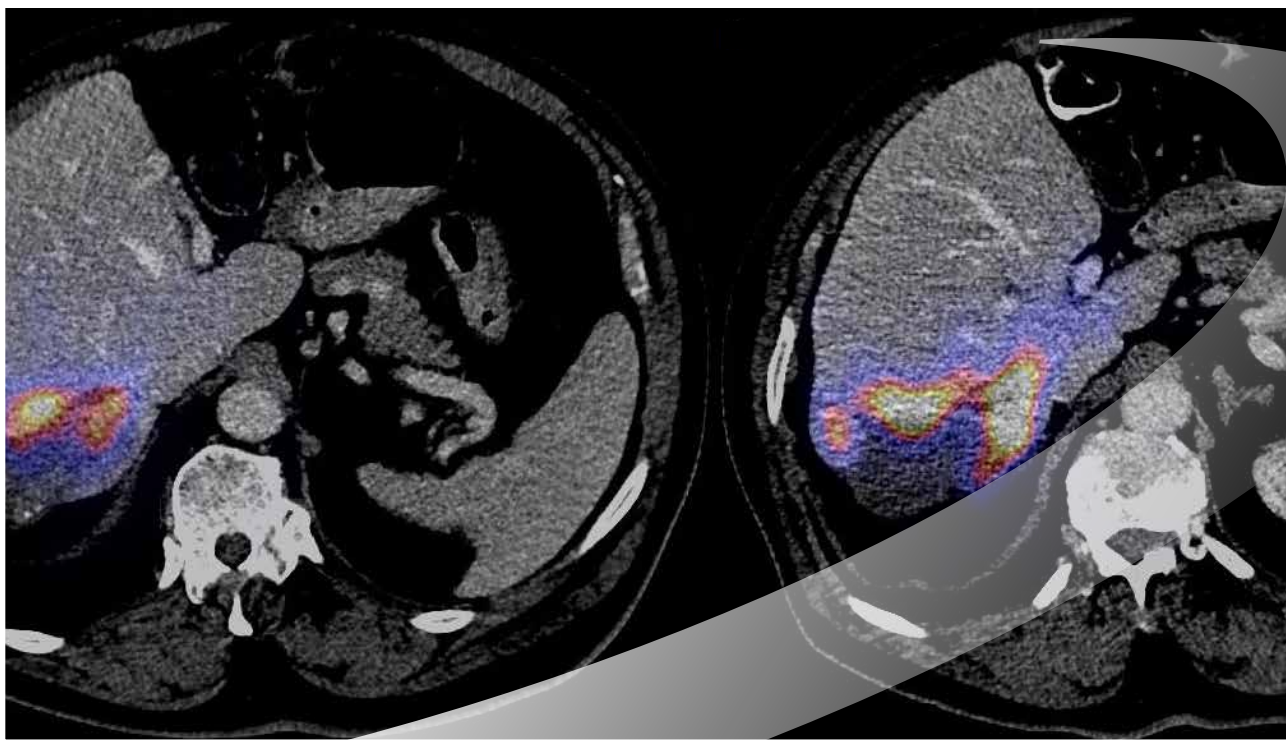


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



Hoogleraar Hugo de Jong
aan het woord

Onderzoeker in de Kijker:
Tessa Brabander en het ^{225}Ac -PSMA project

Radiation segmentectomy using Yttrium-90:
case report

**Leerstoel Multimodale Cardiovasculaire
Beeldvorming toegelicht**

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

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 (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotide 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), somatostatinerceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuroendocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen. 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 somatostatinerceptoren (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 ≥ 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 geïnfundueerd. 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 geïnfundueerd 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 urinerwegen, urine-incontinentie, lichte tot matige chronische nierziekte met een creatinineklaring van ≥ 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, cytopenieën 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, proteinurie. Bloedcreatinine verhoogd, misselijkheid, braken, vermoeidheid, elektrocardiogram 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
www.idb-holland.com

INHOUD

ORATIE

- Zen en de kunst van het scanneronderhoud
Inaugurale rede en interview Hugo de Jong 2226

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

- De brug naar PSMA-Therapie met een Alfa-Emitter
voor gemetastaseerd prostaatcarcinoom
Interview met Tessa Brabander 2235

CASE REPORT

- Voriconazole induced periostitis
S. Poort, R. van Rheenen, W. Noordzij 2237

LEERSTOEL TOEGELICHT

- Multimodale Cardiovasculaire Beeldvorming
R.H.J.A. Slart 2240

CASE REPORT

- Radiation segmentectomy using Yttrium-90 labelled resin microspheres in a case of
relapsing colorectal liver metastasis after previous microwave ablation
E.B. Veenstra, W. Noordzij 2242

CASE REPORT

- Bijmilt als valkuil in PSMA PET/CT: casusbeschrijving en literatuuroverzicht
S.G.F. Erdkamp, J.J. Reimerink, S.M.A. Jansen, S. Jap-A-Joe, P.C. Baars, F. Sivo, R.A. Valdés Olmos 2246

VOORJAARSYMPOSIUM NVNG

- Wetenschappelijke vergadering NVNG:
Kunstmatige intelligentie in de kijker 2250

BELNUC

- Sfeerimpressie BELNUC symposium te Luik, 10-12 mei 2019
J. Emmering 2255

DIENST IN DE KIJKER

- Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp
R. Hezemans, F. Smit, S. de Boer, L. Pereira Arias-Bouda 2259

UIT DE OUDE DOOS

- Toen en Nu: techniek en kwaliteitscontrole voorop 2263

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

2266

Molybdexit

Het internationale nieuws wordt de laatste met regelmaat gedomineerd door de Brexit en alles wat daarbij komt kijken. Of je wil of niet, je wordt ermee geconfronteerd: eerst met het referendum rondom de kwestie, vervolgens de berichtgeving over het eindeloze, absurdistische schaakspel in de onderhandelingen tussen de Europese Unie (EU) en het Verenigd Koninkrijk (VK) en meer recent de verkiezing van Brexit-hardliner (zoals dat dan wordt genoemd), Boris Johnson, als nieuwe premier van de vertrekkers. Ruim een maand na het verschijnen van deze editie van het TvNG, op 31 oktober 2019, moet het er dan toch echt van komen, die Brexit. Goede reden om dit jaar nog even snel op vakantie te gaan in Engeland, volgend jaar zou het zo maar een stuk ingewikkelder kunnen worden...

Naast alle meer voor de hand liggende vraagstukken, zoals hoe om te gaan met een vakantie naar het VK in 2020, het effect van de Brexit op de economie van zowel de EU als het VK en de wijze waarop de afzonderlijke gebieden zich de komende jaren zullen ontwikkelen, zijn er natuurlijk ook meer specifieke doch niet minder relevante problemen die om aandacht vragen. Uitgaande van een 'no-deal' scenario wordt de import van medische hulpmiddelen uit het VK een stuk complexer, doordat deze dan moeten voldoen aan de regels van twee toezichthouders in plaats van één, met alle registratielast van dien en voor veel fabrikanten mogelijk veel gedoe en/of een dure aangelegenheid. Vice versa zal dit natuurlijk ook gelden: en dan specifiek voor de export van radio-isotopen naar het VK (zie ook http://www.scientistsforeu.uk/medical_radioisotopes_nodeal).

In het VK is geen kernreactor beschikbaar voor de productie van Molybdeen. Kortdurende verstoring van de aanvoer van Molybdeen door incidenten in de Kanaaltunnel (brand in 2008 en stakingen in 2015) leidden destijds al tot problemen in de logistiek, maar een structurele verstoring van het logistieke proces is problematisch voor de ziekenhuizen en patiënten in het VK. Niet alleen wordt het complexer de radiofarmaca op het goede moment op de goede plek te krijgen, maar tegelijkertijd door de langere transporttijden ook stukken duurder. Daarnaast zorgt de verwachte verdere daling van de waarde van de Britse pond (vanaf begin '16 is deze al bijna 20% gedaald) voor nog hogere kosten. Over de alternatieve mogelijkheden, bijvoorbeeld het per vliegtuig bezorgen van de isotopen, is nog veel scepsis daar de capaciteit van specialistische handling beperkt is.

Door strenger grensbeleid en het ontbreken van regelgeving rondom radiofarmaca op het moment van uittreden van het VK, en de beperking van de invloed die het VK kan uitoefenen in Euratom, is het nog maar de vraag óf en hoeveel mogelijkheid er is voor transport van de isotopen naar het eiland. Hoe dan ook is een no-deal scenario, waar het VK, onder leiding van Johnson, steeds standvastiger op af lijkt te stevenen, voor de Nucleaire Geneeskunde aldaar, maar vooral voor de circa 1 miljoen patiënten die er per jaar behandeld worden, slecht nieuws. Hoewel niemand enig idee heeft hoe groot de problemen zullen gaan worden. En dan te bedenken

dat dit alleen dit hele specifieke onderwerp betreft: wat is het fijn om geen Brit te zijn...

Want in Nederland kunnen we ons gewoon concentreren op de dagelijkse gang van zaken. Met in deze editie van het Tijdschrift de recente oratie van prof. Hugo de Jong, onderzoeker-in-de-kijker Tessa Brabander over Actinium-225-PSMA, een toelichting op de leerstoel van prof. Riemer Slart (nieuw item!), een drietal case reports, bijdragen betreffende de wetenschappelijke voorjaarsvergadering en het BELNUC congres, een overzicht van de dienst Nucleaire Geneeskunde uit het Alrijne Ziekenhuis en tot slot een stukje uit de Oude Doos.

Ben Bulten & Renato Valdés Olmos
Hoofdredacteurs

Coverfoto: Different transversal slices of ^{90}Y post-therapy PET scan through segment 7 of the liver. Het beeld komt uit het case report 'Radiation segmentectomy using Yttrium-90 labelled resin microspheres in a case of relapsing colorectal liver metastasis after previous microwave ablation' van E.B. Veenstra et al.



Inaugurele Rede Prof. Dr. Ir. Hugo de Jong

Zen en de kunst van het scanneronderhoud

Op woensdag 12 juni 2019 sprak prof. dr. ir. Hugo de Jong (Berkel-Enschot, 1973) zijn inaugurele rede uit naar aanleiding van zijn benoeming tot hoogleraar aan de Faculteit Geneeskunde bij de Universiteit Utrecht op het vakgebied Klinische Fysica Radiologie en Nucleaire Geneeskunde. In deze editie publiceert het TvNG uittreksels uit de oratie van Hugo de Jong en bespreekt de redactie met hem een aantal aspecten in een interview.



Uittreksel inaugurele rede prof. dr. ir. Hugo de Jong

Het is een hele eer voor mij om voor u te mogen spreken vandaag. De titel van mijn oratie verwijst met een knipoog naar het welbekende boek 'Zen en de kunst van het motoronderhoud', een inspirerend boek over kwaliteit en hoe om te gaan met techniek. Het wordt vandaag echter geen boeddhistisch verhaal. Mijn verhaal gaat wel over beeldvorming voor behandelingen, over het vak klinische fysica en over mezelf. En toch ook een klein beetje over Zen.

We beginnen met mijn vroegste jeugd. Nieuwsgierig als ik al was op tweejarige leeftijd, maakte ik een ontdekkingstocht naar de bovenste trede van een ladder. Helaas viel ik daar vanaf en kwam ik ongelukkig op mijn hoofd terecht. Het gevolg was een acute subdurale bloeding door een gescheurd bloedvat in mijn hoofd. Met vliegende vaart bracht de ambulance mij en mijn ouders naar het Elisabeth ziekenhuis in Tilburg. Tegenwoordig wordt bij zo'n hersentrauma altijd een CT scan

gemaakt, waarbij dwarsdoorsneden een gedetailleerd beeld laten zien van de mogelijke bloeding. De behandeling van zo'n bloeding kan vervolgens bestaan uit schedellichting, of het op de juiste plek boren van gaten in de schedel, om het bloed weg te laten stromen. U kunt zich voorstellen dat CT beelden van grote waarde zijn voor de neurochirurg bij het uitvoeren van deze operatie.

Toevalligerwijs was vier weken voor mijn onfortuinlijke val de eerste CT-scanner van Nederland geïnstalleerd, in Amsterdam echter. En helaas niet in Tilburg.

Mijn neuroloog en chirurg gebruikten daarom geen CT, die u links ziet en duidelijk de bloeding toont, maar iets veel eenvoudigers, namelijk het beeld dat u rechts ziet: een zogenaamde midden-echo. Uit deze grafieken kon de middenlijn van de hersenen worden bepaald. Een verschuiving gaf indirect de aanwezigheid aan van een mogelijke bloeding. Met een combinatie van ontzag en onbehagen realiseerde ook

ik me dus recent dat mijn diagnose en operatie op deze wat vage informatie gebaseerd was. Maar ik bespaar u een cliffhanger: het liep uiteindelijk goed af en ik functioneer inmiddels best behoorlijk. En ook in Tilburg stond de CT al snel op het verlanglijstje en werd zo'n 1,5 jaar later geïnstalleerd.

CT beeldvorming voor therapie

Ik wil nu wat dieper ingaan op een paar radiologische en nucleaire geneeskundige beeldvormende technieken en hoe die gebruikt kunnen worden vóór, tijdens en ná medische behandelingen. Een moderne CT scanner maakt in een paar tellen wel 1000 dwarsdoorsneden van het lichaam en is vanwege deze snelheid zeer geschikt voor acute situaties. De beelden worden vaak gebruikt om een behandelstrategie te bepalen, zoals bij bijvoorbeeld beroerte. Een beroerte kan een hersenbloeding zijn of herseninfarct. Een bloeding is direct zichtbaar op de CT-scan, dat

zou in mijn geval nuttig geweest zijn. Om een herseninfarct, dat veroorzaakt wordt door een verstopt bloedvat, goed te kunnen zien dient tijdens het scannen een contrastmiddel gebruikt te worden. De radioloog kan dan beoordelen waar het bloedpropje zit dat het infarct veroorzaakt. Het wordt pas echt interessant als we deze beelden gaan kwantificeren, dat wil zeggen: nauwkeurig meten hoe het contrastmiddel door het hersenweefsel stroomt. Fysici houden van meten. Met natuurkundige modellen schatten we de stroming en proberen deze direct te relateren aan de beste manier om het infarct te behandelen.

U hoort hier vast al mijn enthousiasme doorklinken. In een vruchtbare samenwerking tussen radiologen, neurologen en fysici hebben we hiervoor de afgelopen jaren nieuwe stroming algoritmes ontwikkeld. Ik wil hier speciaal de volgende collega's noemen: Edwin Bennink, Jan Willem Dankbaar, Birgitta Velthuis, Fasco van Ommen en Frans Kauw. Die software, die we *Reperfuse* noemen, gaan we nu geschikt maken voor brede toepassing in de patiëntenzorg: zogezegd "valoriseren". Dit is het juiste moment hiervoor vanwege de rol die het kan spelen in nieuwe behandel mogelijkheden.

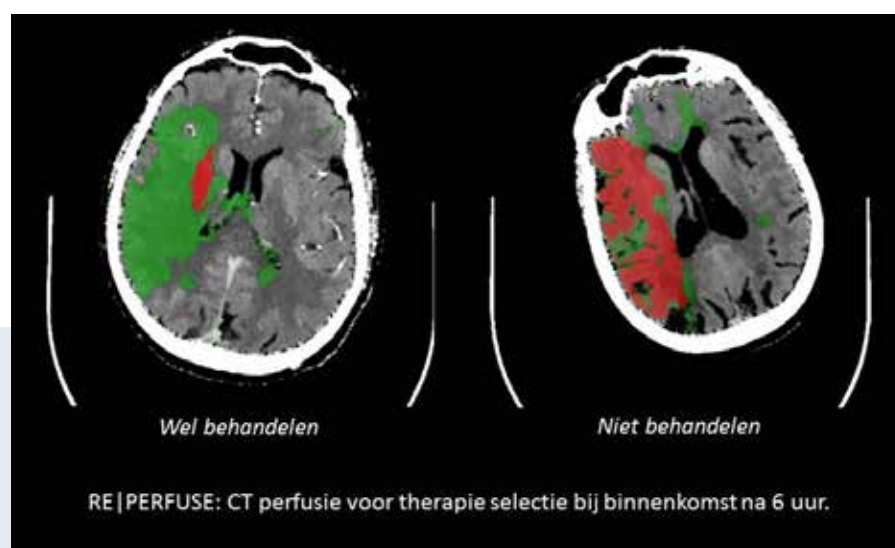
Vorig jaar zijn namelijk studies gepubliceerd in de *New England Journal of Medicine* waaruit blijkt dat veel patiënten volledig kunnen herstellen van het herseninfarct dankzij een beeldgestuurde techniek, genaamd endovasculaire trombectomie. Hierbij verwijdert de radioloog met een soort kurkentrekker de bloedprop die het infarct veroorzaakt. Röntgenbeelden maken het mogelijk de kurkentrekker te zien in de patiënt en zo te sturen. Deze ingreep kan heel effectief zijn maar werkt helaas niet bij alle patiënten. En dan blijven er alleen bijwerkingen en kosten over. Daarom is het belangrijk vooraf de juiste patiënten te selecteren voor deze behandeling. Op dit moment wordt voor die selectie simpelweg gekeken wanneer het infarct ontstond. Als dat langer dan 6 uur geleden was, wordt er niet behandeld. Deze selectiemethode sluit regelmatig patiënten ten onrechte uit. Door gebruik te maken van onze CT software kunnen we het verwachte nut van de behandeling voor de patiënt beter voorspellen en zo wordt de selectie persoonlijker.

Samen met het Amsterdam UMC, ik noem hier graag Henk Marquering en Charles Majoie, zijn we deze maand gestart met een doelmatigheidsstudie naar het gebruik van deze CT methode voor behandelselectie. De

klinisch fysicus werkt in het onderzoek samen met radiologen, neurologen en epidemiologen en is daarin verantwoordelijk voor de technische aspecten van de beeldvorming. Bij positieve uitkomsten van deze studie, betaald door zorgverzekeraars, gaan alle ziekenhuizen in Nederland de methodiek gebruiken. Nieuwe technieken zijn leuk, maar patiënten profiteren er pas écht van als deze technieken in de klinische richtlijnen terecht komen.

Dames en heren, zojuist heb ik u laten zien dat CT beeldvorming kan helpen bepalen of een patiënt in een acute situatie baat heeft bij een behandeling. Beeldvorming meer in het algemeen kan op drie manieren worden toegepast voor behandelingen. Voorafgaand aan de ingreep, zoals net besproken. Ná de therapie om te bepalen of die succesvol was, en om te kijken of aanvullende maatregelen nodig zijn. En ten slotte kunnen we met beelden gedurende de therapie de ingreep sturen.

Voor hart- en vaataandoeningen wordt dit laatste al langere tijd met veel succes toegepast. Beeldvorming vervangt snijden en zo herstelt de patiënt veel sneller dan bij traditionele chirurgie. De laatste jaren wordt dit principe ook toegepast in de oncologie, met ook hier als grote voordeel dat de patiënt weinig bijwerkingen heeft en snel herstelt na de ingreep terwijl toch heel gericht de tumor aangepakt kan worden. Traditioneel wordt kanker behandeld met chirurgie, chemotherapie of radiotherapie. De nieuwe manier is om met behulp van beelden en soms via een kleine opening de tumoren te benaderen en kapot te branden, te bevriezen of te bestralen. Betere beelden zorgen hierbij voor betere behandeling. In 2011 stelde interventieradioloog Maurice van den Bosch tijdens zijn oratie "opereren zonder snijden", heel treffend, en ik citeer: "Interventieradiologen laten zich leiden door frustratie. Als ze iets niet kunnen zien, kunnen ze niet naar het mes grijpen en dieper snijden."



Ze moeten beter kunnen kijken. Dat is de drijvende kracht achter de technologische vooruitgang in mijn vak.”

Hybride beeldvorming en therapie

Artsen kunnen sinds een aantal jaren een stuk beter kijken met zogenaamde hybride beeldvorming, een techniek met enorme mogelijkheden voor het sturen van behandelingen. Hybride beeldvorming is een van de belangrijkste ontwikkelingen in de radiologie van de afgelopen jaren, zowel klinisch, wetenschappelijk als organisatorisch. Het principe van hybride beeldvorming is dat radiologische en nucleaire beeldvormende technieken worden samengevoegd. Met radiologische technieken kan de anatomie worden afgebeeld. Met nucleaire beeldvorming kijken we naar processen op cel- of moleculair niveau.

De zojuist besproken CT-scanner is een voorbeeld van een radiologische scanner en heel goed in het afbeelden van weefsel en anatomie. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een röntgenbuis, een vinding van Wilhelm Röntgen eind 1895. Dat was dus de start van de radiologie. Geïnspireerd door deze uitvinding ontdekte Henri Becquerel slechts weken later, in maart 1896, het bestaan van radioactieve stoffen. Vanuit zijn ontdekking ontwikkelde zich de Nucleaire Geneeskunde. Met radioactieve stoffen is het namelijk mogelijk om opname van medicijnen en andere stoffjes af te beelden in de levende mens.

Na hun gezamenlijke oorsprong in 1896 hebben de Radiologie en Nucleaire Geneeskunde zich echter gedurende 100 jaar onafhankelijk van elkaar ontwikkeld. In de radiologie maakte men scherpe beelden van botten en organen. Op Nucleaire Beelden werden ziektes op cel-niveau, zoals kanker, weer sneller gevonden. Deze laatste beelden waren dan vaak wel veel minder scherp. Pas aan het begin van deze eeuw werden beide sterke punten verenigd in

de hybride apparaten.

Een PET/CT is zo’n hybride apparaat; het combineert een CT-scanner gebaseerd op de vinding van Wilhelm Röntgen met een nucleaire PET-scanner op basis van de ontdekking van Henri Becquerel. De hoge sensitiviteit van PET maakt het mogelijk om ziektes in een vroeg stadium te detecteren én om te bepalen of de ziekte toe- of afneemt. Dit laatste kunnen we soms zien door even snel naar beelden te kijken, maar nauwkeuriger wordt het weer als we het gaan kwantificeren, door een getal toe te kennen aan bijvoorbeeld de groei van een tumor. Dán kunnen we nauwkeurig en vroegtijdig het effect zien van de therapie. En als de therapie niet aanslaat, kan meteen overgeschakeld worden op een andere behandeling. Hoe eerder dit gezien wordt, hoe beter. Zo kunnen immers nutteloze therapieën voorkomen worden en hoeft de kwaliteit van leven van de patiënt niet onnodig te verslechteren.

Tijdens mijn opleiding in het PET centrum in Amsterdam leerde ik van Adriaan Lammertsma en Ronald Boellaard hoe je kwantitatieve biologische informatie uit zo’n PET-scan haalt. Dit deden we door als eersten in de wereld hoge resolutie PET-technieken toe te passen bij proefpersonen, gecombineerd met farmacokinetische metingen. Deze twee zaken gaan we nu tot mijn enthousiasme voor het eerst toepassen bij klinische patiënten met de nieuwste PET scanner die recentelijk is geïnstalleerd in het Prinses Maxima Centrum (PMC), een ziekenhuis speciaal voor kinderen met kanker. In samenwerking met Siemens en de nucleaire geneeskundigen Marnix Lam, Bart de Keizer en Nelleke Tolboom gaan we onderzoeken of een combinatie van hoge resolutie-beelden en farmacokinetiek de voorspelbaarheid van beelden verbetert. Mogelijk kunnen we zo sneller zien of een therapie aanslaat en daardoor kan bijvoorbeeld de belastende aanvullende radiotherapie bij kinderen soms worden overgeslagen.

De eerste PET/CT-scanner van Nederland kwam in 2003 naar Maastricht en ik heb toen het genoegen gehad om deze klinisch mee te mogen introduceren. De eerder genoemde combinatie van radiologische en nucleaire technieken fascineerde mij direct en die leek me de toekomst. In 2005 vroegen Jan Lagendijk en Martin Hendriks me in Utrecht een groep Klinische Fysica in zowel Radiologie als Nucleaire Geneeskunde te initiëren. Die combinatie was iets nieuws maar precies wat ik wilde. Inmiddels is allang aangetoond dat hybride systemen zoals de PET/CT de kwaliteit van de diagnostiek substantieel verbeteren en zijn mede hierdoor overal in Nederland Radiologie en Nucleaire Geneeskunde aan het fuseren.

Een van de nieuwste hybride systemen waar we met mijn groep aan bijdragen is de PET/MRI. Ik zeg nieuw, maar eigenlijk wordt er wereldwijd al behoorlijk lang aan gewerkt. De PET/MRI is op papier aantrekkelijker dan de PET/CT, omdat een MRI meer informatie van het weefsel geeft dan CT. Daarnaast wordt de MRI écht tegelijkertijd met de PET opgenomen zodat de twee beelden perfect over elkaar vallen. Toch moeten we constateren dat het klinisch tot nu toe geen succes is. Al 10 jaar wordt wereldwijd gezocht naar een toepassing die deze dure en geavanceerde techniek ook rechtvaardigt.

Het goede nieuws is, dat we denken die toepassing gevonden te hebben! En inderdaad, weer voor het sturen van behandelingen. Juist bij de planning van Radiotherapie is het van groot belang dat de PET en MRI beelden perfect over elkaar vallen. Het feit dat de PET/MRI ook naadloos aansluit bij de MRI gestuurde versneller zoals recent uitgevonden door Jan Lagendijk maakt het plaatje compleet. PET/MRI en de MRI-versneller samen maken gerichte behandeling van uitzaaiingen mogelijk en bovendien een drastische reductie van het aantal bestralingen. Omdat dit de grote investering van PET/MRI waard maakt hopen we, en dat zijn dan met

name Volkmar Schulz, Dennis Klomp en Philips, eind dit jaar een PET/MRI speciaal voor Radiotherapie te kunnen presenteren.

Radionuclidentherapie en beeldsturing

Terug naar vroeger. Hoewel ik als kind veel belangstelling had voor biologie en een studie geneeskunde serieus overwoog, was de aantrekkingskracht van techniek groter. Tijdens mijn studie technische natuurkunde onderzocht ik hoe je, met straling uit een cyclotron, analyse kon verrichten op coupes van tumoren. Het toepassen van natuurkunde in het ziekenhuis was een relatief nieuw vakgebied. Per toeval kwam ik terecht bij een presentatie over medische beeldvorming. Met name een verhaal over de werking van de MRI, toen nog een zeldzaamheid in Nederlandse ziekenhuizen staat me bij omdat ik daar helemaal niets van begreep ... en juist dát fascineerde! Tijdens mijn afstudeerproject in het toenmalige st. Jozefziekenhuis gebruikte ik hun eerste, splinternieuwe MRI voor het meten van vaatelasticiteit. Eigenlijk was ik vooral gegrepen door het concept van beeldvorming. In het UMC Utrecht mocht ik tijdens mijn promotieonderzoek beeldvorming combineren met mijn andere interesse: stralingsfysica en radionucliden. Radionucliden ofwel radioactieve stoffen zijn er in een aantal smaken en kunnen gebruikt worden voor zowel diagnostiek, voor bijvoorbeeld de PET/CT, maar in een iets andere smaak, ook voor kankertherapie. De toekomst van ons vakgebied zal voor een belangrijk deel worden bepaald door de ontwikkelingen van therapie met Radionucliden. Richard Feynman, Nobelprijswinnaar en idool van menig fysicus, sprak in 1959 een rede uit getiteld *"There is plenty of room at the bottom."* Hierin vertelt hij zijn droom over het "inslikken van de dokter". Hij beschrijft toekomstige nano-machientjes die geïnjecteerd kunnen worden, die zelf weten waar

ze moeten zijn in het lichaam en de patiënt lokaal behandelen. Onze eigen Nobelprijswinnaar Ben Feringa probeert dit nu te realiseren en wat hij voor elkaar krijgt is betoverend. Op de foto rechts ziet u de excellente onderzoeker poseren met de Nobelprijswinnaar uit Groningen.

Dames en heren, kunt u zich voorstellen dat we in de toekomst kleine dokkertjes inspuiten met heel fijne mesjes, met een route naar de tumoren op zak en een gps met radio om ook nog het thuisfront te laten weten waar zij uithangen? Nee? Toch is dit al dagelijkse praktijk in de Nucleaire Geneeskunde! Nu hoor ik u denken: al die dokkertjes, dat is toch veel te duur, ...? Gelukkig wordt veel werk ook gedaan door niet-dokters zoals fysici, die zijn wat goedkoper, maar voornamelijk ook door chemici en apothekers. Die zijn ook niet zo duur. Mijn collega's Gerard Krijger, Remmert de Roos en Tessa Verwer, maar ook de analisten, gebruiken hiervoor een klein eiwit of een antilichaampje dat blijft hangen aan de tumor. Aan dit stofje plakken ze vervolgens een radionuclide, idealiter met twee smaken straling: een om de tumor kapot te stralen en een om het stofje af te beelden met een scanner. Links ziet u een beeld van de medicijn-verdeling bij radionuclidetherapie, rechts de medicijn-verdeling bij traditionele chemotherapie. Bij radionuclide therapie zien we dus meteen of het medicijn naar de tumoren gaat en we weten snel bij een individuele patiënt of de behandeling een succes kan worden. Hoewel het principe niet nieuw is, komt nu een aantal van deze therapieën beschikbaar waarvan patiënten enorm gaan profiteren. Bijvoorbeeld uitbehandelde prostaatkankerpatiënten zien met radionuclide therapie hun levensverwachting toenemen van enkele maanden tot jaren - en dat zonder ernstige bijwerkingen! Maar het kan altijd beter. Het blijft vaak lastig om patiënten echt te genezen. Soms moeten we dat kleine dokkertje een groter mes geven, zeker als het

om grotere tumoren gaat. Dit brengt echter het risico met zich mee dat veel gezond weefsel wordt geraakt en dus bijwerkingen geeft en dát wilden we nu juist voorkomen. We moeten de tumor dus raken in zijn "sweet spot". Dit betekent voldoende stralingsdosis voor de vernietiging van de tumor maar niet te veel schade aan de patiënt. Om dit te bereiken dienen we in de toekomst voor elke patiënt nauwkeurig de dosis te bepalen, de zogeheten dosimetrie. Daarbij gebruiken we de kwantitatieve beelden om te berekenen of de 'kill' groot genoeg is en of er ruimte is voor een hogere dosis. Dokters willen de patiënt niet schaden en blijven liever aan de veilige kant. Dosimetrie geeft ze meer informatie en zekerheid om bij bepaalde patiënten wat assertiever te werk te gaan. Dit vereist weer nauwkeurige beelden van hoge kwaliteit waarop gerekend kan worden oftewel, die kwantitatief zijn.

Tijdens mijn promotieonderzoek eind jaren 90 was zulke kwantitatieve beeldvorming nieuw en veelbelovend. Onder begeleiding van Freek Beekman, Max Viergever en Eric Frey ontwikkelde ik algoritmes die nu nog steeds uniek zijn in het vakgebied. We gebruiken die vandaag de dag nog om de dosimetrie te bepalen bij patiënten. Samen met Marnix Lam, Rob van Rooij, Arthur Braat en Remco Bastiaannet onderzoeken we nu of we met deze software de *sweet spot* kunnen vinden. Dit doen we voor zowel gewone radionuclide therapie, als voor een bijzondere vorm hiervan die onder meer in Utrecht is ontwikkeld en nu commercieel beschikbaar wordt gesteld door het hier opgerichte Quirem.

Deze bijzondere vorm is radioembolisatie waarbij via een slangetje geen radioactieve medicijnen maar minuscule radioactieve bolletjes direct in de lever worden gespoten zodat de bolletjes vastlopen in levertumoren. Hybride beeldvorming speelt wederom een belangrijke rol. SPECT/CT helpt de therapie te plannen en PET/CT geeft snel aan of de therapie

ook aanslaat. Een prachtig voorbeeld dus van beeldgestuurde behandeling. Maar ook dit kan beter. Het is namelijk niet mogelijk om *tijdens* de therapie hybride beeldvorming te doen, zo'n apparaat bestaat simpelweg nog niet. Alleen simpele röntgendoorlichting helpt bij het plaatsen van het slangetje. De arts ziet tijdens de behandeling niet waar de radionucliden naar toe gaan en kan dus niet direct sturen als dat moet. Dames en heren, dit wil ik de komende jaren heel graag oplossen. Hoe gaaf zou het zijn als we een hybride apparaat hadden dat op de operatiekamer tijdens de operatie gebruikt kan worden. Nou, heel gaaf!

Daarom zijn we zelf een hybride scanner aan het bouwen voor die operatiekamer. Met deze hybride C-boog kan de interventieradioloog "beter kijken" zoals Maurice van den Bosch dat noemde, en kan de radioloog gericht op zoek naar die "sweet spot". Samen met Philips zijn we al enkele jaren bezig met het onderzoek naar en de ontwikkeling van dit innovatieve apparaat, die we de IXSI noemen. Het zelf bouwen van veilige medische technologie is enorm uitdagend, maar we hebben er met de groep veel plezier in en wereldwijd wordt uitgekeken naar de eerste resultaten. Ik wil hier graag noemen Casper Beijst die het eerste prototype in elkaar schroefde met spullen van de Hornbach, maar ook

Pascal Rameakers, Frank Brontsema, Britt Kunnen en Martijn Dietze die er nu hard aan trekken. We zijn nu in de laatste fase en verwachten eind dit jaar met de eerste patiëntenstudies te starten. We gaan dan voor de allereerste keer live zien hoe de radioactieve bolletjes zich verdelen in het orgaan na toediening. U hoort hier vast mijn enthousiasme weer. In dit apparaat komt echt alles samen: Hybride beeldvorming, Tijdens therapie, om met Kwantitatieve beelden de Sweet spot te kunnen raken.

Maar er is ook kritiek: een aantal niet nader te noemen collega's associeert IXSI teveel met vruchtbaarheidsbehandelingen. Daarom daag ik iedereen uit met een betere naam te komen. De winnaar mag als eerste onder het apparaat. Al doet het waarschijnlijk niets met je vruchtbaarheid.

Kwaliteit en Veiligheid

Tijdens mijn studententijd las ik het boek *Zen en de kunst van het motoronderhoud*, van de Amerikaanse schrijver Robert Pirsig. Pirsig heeft interessante ideeën over de omgang met techniek en het leveren van kwaliteit, twee zaken die ook erg relevant zijn voor de Klinisch Fysicus. Hij schrijft dat "Peace of mind" oftewel gemoedsrust onontbeerlijk is voor het leveren van kwaliteit. De afdeling radiologie van het UMC Utrecht

beschikt over een mooie gemoedsrust wat jaarlijks zichtbaar wordt in het werkbelevingsonderzoek.

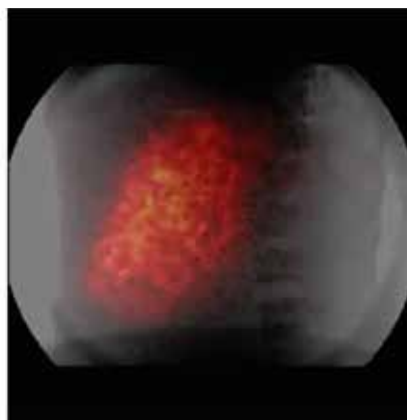
Natuurlijk doen we niet aan auto- of motoronderhoud, maar voor radiologie medewerkers geldt iets vergelijkbaars als voor ambulancemedewerkers; die werken minder lekker in een Lada met verlopen APK.

Er is een voelbaar plezier in het werken met techniek, dat mede te danken is aan een prachtige afdeling met een doordacht aanschafbeleid, een vruchtbare verstandhouding met industriële partners en een voortdurende focus op kwaliteit met gedegen scanneronderhoud. In een goede samenwerking tussen technici, klinisch fysici en laboranten hebben we bijvoorbeeld op de afdeling Radiologie de afgelopen jaren een innovatief systeem opgezet om de beeldvormende scanners continu te monitoren op kwaliteit. Dit systeem is met recht een landelijke "best practice" als het gaat om veilig werken met medische technologie. Met dank aan Rob van Rooij, Jan de Groot en Chris van Kesteren en alle medewerkers van het technisch cluster. Met dit systeem werken we fijner en met meer trots en kunnen we ook makkelijker aan alle kwaliteitregels voldoen. Soms lijken die toenemende checklijsten echter meer op "Correcting U" i.p.v. "Connecting U" en dat is nét wat we niet wilden in Utrecht. We moeten ons dus telkens blijven afvragen wat de kern is van goed scanneronderhoud. En dat is het gebruik van eerste klas apparatuur, bediend en onderhouden door goedopgeleide mensen met een liefdevolle houding naar zowel mens als techniek.

Ik moet u, dames en heren, ook iets vertellen over de risico's in dit mooie vak. Misschien wel de grootste veiligheidsfactor in de beeldvorming is het gebruik van radioactieve ofwel ioniserende straling. Van te veel straling krijg je kanker. Dat willen we de patiënt uiteraard niet aandoen. Maar wat is



Hybride Beeldvorming in de interventiekamer, met 'live' oplichtende lever in het lichaam





Klinische Fysica Radiologie en Nucleaire Geneeskunde

Dames en heren, u heeft de klinisch fysicus al een paar keer voorbij horen komen in mijn verhaal. Fysici en Klinisch Fysici vinden zichzelf vaak redelijk slim en lijken daardoor zelfverzekerd, maar er is een makkelijke manier om ze van hun stuk te brengen. Dat doe je door te vragen wat ze nu eigenlijk de hele dag dóen. Ik ga toch een poging wagen en wil u daarnaast wat vertellen over de opleiding tot klinisch fysicus en de eisen die we stellen aan de klinisch fysicus van morgen.

Klinisch fysici vormen een diverse beroepsgroep. Zij zetten hun kennis van de natuurkunde in voor de dagelijkse klinische praktijk. Dit kan de natuurkunde van geluid zijn of de natuurkunde van elektromagnetische velden en ioniserende straling. De laatste twee onderwerpen hebben de dagelijkse aandacht van de Klinisch Fysicus Radiologie en Nucleaire Geneeskunde. Het beoogde resultaat is een kwalitatief hoogstaande en veilige afdeling, waar veel plaats en aandacht is voor technische innovaties. De klinisch fysicus moet dan ook diverse rollen kunnen spelen. Denk aan het oplossen van ad hoc technische problemen in samenwerking met technici en industrie, het controleren en begeleiden van het werken met straling in samenwerking met de stralingsbescherming, arts en laborant en het introduceren van technische innovaties. De klinisch fysicus is wetenschapper, innovator, beleidsmaker, manager en toezichthouder, maar ook, soms, medisch adviseur of behandelaar. Dus ja, dat is wat wij de hele dag zo'n beetje doen.....

Opleiding Klinische Fysica

Om klinisch fysicus te worden dient de natuurkundige een vierjarige opleiding te volgen in een ziekenhuis. Deze fysicus, die dan typisch uit een natuurkundelaboratorium komt en

te veel straling? Wat is een te hoge dosis? Op dit moment hanteren we noodgedwongen de stelling: alle straling is te veel, ook de lage dosis die we nu gebruiken bij een CT- of een PET-scan. Een recent overzicht van de Amerikaanse overheid laat echter zien dat van 27 grote epidemiologische studies er 5 zijn die deze stelling overtuigend onderbouwen, 5 studies deze stelling overtuigend onderuit halen en 17 er geen goede uitspraak over kunnen doen. Die onduidelijkheid komt doordat, als er al een toegenomen kans op kanker is na een scan, deze kans zó miniem lijkt te zijn, dat die eigenlijk niet te meten is. Toch wordt in ons vakgebied hard gewerkt om de dosis zo laag mogelijk te houden. PET- en CT-scanners maken tegenwoordig gebruik van beeld-algoritmen die de dosis tot 80 procent of nog verder kunnen reduceren. Ook zijn er bij PET flinke stappen gezet door de introductie van supergevoelige en supersnelle detectoren, die met behulp van de lichtsnelheid de locatie van de radioactiviteit bepalen. In vergelijking met onze nieuwe PET-scanner op het PMC, waarmee we kinderen met lage stralingsdoses kunnen scannen, is Lucky Luke maar een slome cowboy. Ook al schiet hij dan sneller dan zijn schaduw. En dit jaar gaan de komst zien van total

body PET-scanners waarbij de dosis met een factor 100 gereduceerd kan worden. In de iets verdere toekomst zullen we kunstmatige intelligentie zien die gedurende de CT-scan weet welke delen van de patiënt interessant zijn en daar de straling op zal richten, zodat echt elke foton telt. De klinisch-fysici werken elke dag samen met de afdeling om de dosis niet hoger laten worden dan nodig en we hebben al veel energie gestoken in technieken om de stralingsbelasting te minimaliseren. Maar als onderzoekers moeten we ons ook gaan realiseren dat het blijven streven naar steeds lagere dosissen niet meer het belangrijkste is. Op gespannen voet met deze lage dosis staan namelijk ook zaken als beeldkwaliteit en korte scanduur. Een snelle scan voorkomt bijvoorbeeld dat kinderen narcose nodig hebben om lang stil te kunnen liggen tijdens de scan. En dat verbetert de veiligheid écht. Moeten we dan maar stoppen met strenge regels rondom straling? Nee zeker niet. Naast dat het belangrijk is niet onnodig een hoge dosis op te lopen, hebben de regels ook gezorgd voor een algemene cultuur van kwaliteitsdenken binnen de beeldvorming. Medewerkers werken daardoor met vertrouwen met straling en techniek en dat zorgt voor het belangrijke 'Peace of Mind'.

vaak een strikt inhoudelijk focus heeft, dient zich in vier jaar te ontwikkelen tot iemand die in een ziekenhuis gewaardeerde klinische ondersteuning kan bieden. Persoonlijke ontwikkeling van attitude en competenties als samenwerken en organiseren staat hierbij centraal. Dit gaat niet vanzelf en vereist ook daadwerkelijk de vier jaar praktijkervaring. Naast supervisie door het opleidersteam, is hiervoor met name de betrokkenheid van de artsen, laboranten en technici cruciaal. Het is fantastisch dat zij deze belangrijke rol willen spelen en ik wil ze daar hartelijk voor danken.

Met het College van Toetsing van de stichting Opleiding Klinisch Fysicus benadrukken we bij opleiders het belang van competenties en attitude-ontwikkeling. Ik wil het college bedanken voor de fijne samenwerking en voor alles wat ik zelf als opleider van jullie heb mogen leren.

Welke eisen stellen we aan de klinisch fysicus van morgen? Ik noem er hier 3. Ten eerste heeft de ontwikkeling naar beeldgestuurde therapieën, zoals ik die eerder schetste, ook zijn weerslag op de vaardigheden van de klinisch fysicus en zijn opleiding. Omdat dit dicht tegen de werkzaamheden van de Klinisch Fysici van de Radiotherapie aan ligt, gaat samenwerking met hen steeds belangrijker worden. Wij kunnen bijdragen aan beeldvormende methoden die de patiënt *real time* monitoren gedurende radiotherapeutische behandelingen. Omgekeerd dienen we de enorme uitdaging van dosimetrie bij elke patiënt idealiter samen met de radiotherapie aan te gaan. Ten tweede pleit ik voor het stimuleren van het zelf innoveren en implementeren van klinische tools in de opleiding. Dit hangt samen met zelf kunnen programmeren. Ik heb daar altijd veel voldoening uit gehaald. De mogelijkheid om softwarecodes te schrijven stelt mij en mijn collega's in staat om ideeën

snel in de praktijk te toetsen en zaken uit de kliniek te automatiseren. Mijn eigen programmeervaardigheden zijn verre van 'professioneel' en dat geldt wellicht ook voor mijn collega's. Toch zijn er een groot aantal patiënten-scans verwerkt met software die we zelf hebben geschreven. Maar u kunt hierbij ook denken aan een automatisch systeem van kwaliteitscontroles, een landelijk project waar voornamelijk Arnold Schilham veel werk voor heeft verricht. Het stimuleren van het zelf implementeren van klinische tools in de opleiding zal leiden tot een beter begrip van de medische techniek. We worden dan bovendien betere sparringpartners voor industriële partijen, krijgen inzicht in wat er komt kijken bij het veilig introduceren van nieuwe technieken en bovenal krijgen we directere impact op het verbeteren van de zorg.

Ten derde is intensivering van de samenwerking met medisch specialisten van belang. Dat moet in eigen huis maar kan bijvoorbeeld ook via de wetenschappelijke verenigingen. Met deze verenigingen werken we aan kwaliteitsbevorderende richtlijnen en het harmoniseren van werkwijzen. De Nederlandse Vereniging voor Klinisch Fysici en die van de Nucleaire Geneeskunde, de NVNG, hebben een gezamenlijke geschiedenis. De eerste hoogleraar Nucleaire Geneeskunde, tevens eerste voorzitter van de NVNG, was Karel Ephraïm. Hij had zowel een aanstelling aan het UMC Utrecht als aan de Technische Universiteit Delft. Sindsdien profileert de NVNG zich uitdrukkelijk als een multidisciplinaire vereniging, waar naast de nucleair geneeskundige ook plaats is voor de radiochemicus, ziekenhuisapotheker en de klinisch fysicus. Ik citeer Karel Ephraïm: "Vooruitgang in de medische wetenschap vindt vooral daar plaats, waar de exacte vakken doordringen in de geneeskunde. Het toejuichen van technische ontwikkelingen echter

is niet voldoende. Medici dienen zich een groter aandeel in deze ontwikkelingen te verwerven". Einde quote. Klinisch Fysici hebben een lange traditie in natuurkundeonderwijs geven aan nucleaire geneeskunde assistenten. Dankzij Jan van Schaik krijgen alle radiologie assistenten nu ook daarin les, veelal gegeven door Klinisch Fysici.

Ik heb het al gehad over het belang van attitudes van de klinisch fysicus. Het boek *Zen en de kunst van het motoronderhoud* is een lofrede op de juiste houding ten opzichte van techniek. De hoofdpersoon is op reis met twee vrienden en zijn zoon die achterop zijn motor zit. Onderweg leert hij zijn zoon alles over hun motor en hoe die te onderhouden, maar houdt hem ook vaak voor dat het niet alleen om technische kennis en inzicht gaat. Zijn zoon vraagt:

"Can I have a motorcycle when I get old enough?"

"If you take care of it."

"Is it hard?"

"Not if you have the right attitudes. It's having the right attitudes that's hard."

De hoofdpersoon is een typische fysicus met een heel rationele, klassieke benadering van techniek. Zijn twee vrienden daarentegen hebben echter een zogenaamde romantische relatie met techniek. Zij zien hun motorfiets als een magisch gebruiksvoorwerp en verdiepen zich niet in de werking. Die houding maakt hen ook afhankelijk van de monteur en onzeker over de techniek. Tegenwoordig heeft bijna iedereen dit bij kunstmatige intelligentie. Een goede combinatie van beide benaderingen leidt tot een bredere kijk. Zeker in een ziekenhuis is er meer dan ratio nodig en mag techniek nooit het doel zijn.

De combinatie van de romantische en klassieke benadering is ook nodig voor innovatie. Dit genereert creatieve ideeën en maakt tegelijk de uitvoering mogelijk. Dat is belangrijk want kwaliteit is, volgens Pirsig, niet statisch

en universeel. Wat we vandaag van hoge kwaliteit noemen, voldoet over 10 jaar niet meer.

Bent u er nog? We zijn er bijna.

Met de combinatie van een fundamentele fysische opleiding, inhoudelijk medisch technische kennis en met name ook de genoemde attitude en competenties als samenwerken, communiceren en organiseren kan de Klinisch Fysicus een leidende rol spelen in relatie tot andere medische technische professionals, zoals technisch geneeskundigen, die we steeds meer in ons werk tegenkomen. Hij of zij kan zelf innoveren met zijn wetenschappelijke competenties, maar voornamelijk ook innovaties van anderen helpen introduceren. Dit alles vereist een groot vermogen tot samenwerken. Ook de impact van zijn/haar medisch-wetenschappelijk onderzoek blijkt toe te nemen naarmate er meer wordt samengewerkt. Het algemene curriculum van de klinisch fysicus noemt dan ook 'het vermogen om een nationaal en internationaal netwerk te bouwen en onderhouden'. Dat is nog niet zo makkelijk en daarom wil ik vandaag bij wijze van experiment een innovatie presenteren. Dat heb ik gedaan voor u, gewaardeerd publiek, in de hoop dat u er allemaal iets aan gaat hebben, en voor mezelf omdat ik lol in innoveren heb. Praten over innoveren en samenwerken is leuk, maar als opleider moet ik ook het goede voorbeeld geven. Dus bij deze. Vijftien minuten geleden is een website online gezet die u in staat stelt onderzoeksinstituten te vinden die specifiek voor u interessant kunnen zijn. Deze informatie faciliteert het samenwerken. De website wordt gevoed door Pubmed en heet Pubmapper. Daarom treft u af en toe ook bezoekers aan die op zoek zijn naar het dichtstbijzijnde café. Die mag u verwijzen naar Pubmap of Pub-explorer. ♦



**Interview met
prof. dr. ir. Hugo de Jong
Voorafgaand aan uw inaugurele
rede werd een symposium onder
de titel "New imaging techniques
for guidance of therapy" gehouden.
Welke nieuwe beeldgestuurde
technieken zullen in uw visie een
belangrijke plaats krijgen in het
komende decennium? Maken total
body PET-scanners hiervan deel uit?**

De recente introductie van total body scanners toont een fascinerende ontwikkeling. Technologische gezien is het geen grote stap, zoals de introductie van Time-of-flight scanners wel was 10 jaar geleden. Een total body scanner is in essentie een relatief eenvoudige combinatie van een aantal (4 tot 8) standaard scanners. Het fascinerende is echter dat, zonder nieuwe technieken te moeten ontwikkelen met bijhorende langdurige ontwikkeltijd, toch een enorme winst in sensitiviteit mogelijk is en dit spreekt tot de verbeelding. Dit soort technologische stappen gaan hard in de nucleaire geneeskunde, die gedijt bij het bekende haasje over effect van ontwikkelingen op zowel technisch-fysisch als radiochemisch vlak. De total body scanner in zijn meest extreme vorm van 2 meter lang zal echter niet snel klinisch gemeengoed worden, daarvoor is deze nog te duur, maar het zorgt wel voor een nieuwe benchmark op het

gebied van (zeer) lage dosis, korte scan duur, dynamische scans en superbe beeldkwaliteit, waar we op middellange termijn klinisch de vruchten van kunnen gaan plukken. Een praktischere uitvoering is een scanner met een axiale lengte van zeg 100 cm. Ook zo'n scanner geeft al een sensitiviteitswinst van misschien wel een factor 10, een stap die ongekend is in de wereld van beeldvorming, ook voor modaliteiten als MRI en CT. Ook beeldgestuurde therapieën kunnen profiteren van deze toegenomen gevoeligheid door bijvoorbeeld betere afbeelding van kleine klieren voor radiotherapie behandeling en klinische farmacologische tracer *modelling* om nog eerder therapie response te kunnen meten. De grote vraag wordt of deze scanners ooit economischer te bouwen zullen zijn. Door bijvoorbeeld wat goedkopere scintillatiekristallen te nemen, die wellicht iets minder gevoelig zijn per detector, maar gecombineerd met meer massaproductie van digitale detectoren kan dit wellicht toch op korte termijn mogelijk zijn.

**De hybride beeldvormende
modaliteiten kunnen zowel grote als
kleine apparatuur betreffen. In uw
rede werd aandacht besteed aan de
opkomst van PET/MRI voor therapie,
maar ook aan de ontwikkeling
van een hybride C-boog voor
interventieradiologie. Is het concept
hybride de brug tussen modaliteiten
en de sleutel tot het succes in
beeldgeleide therapie?**

Hybride beeldvormende scanners zijn natuurlijk een enorm succes geweest voor de nucleaire geneeskunde gedurende de afgelopen 15 jaar. De redenen hiervoor zijn onder meer betere anatomische lokalisatie van lesies (hot spots) en verbeterde kwantificatie. Deze twee eigenschappen zijn van groot belang voor het gebruik bij beeldgeleide therapie, waarbij de anatomische referentie natuurlijk essentieel is voor gebruik bij radiotherapie of minimaal invasieve interventies en kwantificatie nodig

is om bijvoorbeeld dosimetrie te doen bij radionuclide therapie. Het vlaggenschip van de hybride systemen is wellicht de PET/MRI. Helaas is de PET/MRI niet een doorslaand klinisch succes. Dit komt onder andere door de hoge complexiteit en daarmee samenhangende kosten en het feit dat de PET en MRI elkaar wat minder natuurlijk aanvullen in vergelijking met de PET en de CT. Zo duurt een MRI vaak langer dan de PET, is MRI vaak meer orgaangericht dan whole body, vallen het field-of-view van de MRI en PET niet mooi over elkaar en blijft het een probleem om een robuuste verzwakingscorrectie te baseren op de MRI. Wij denken echter dat de PET/MRI eigenschappen heeft die het erg geschikt maakt om radiotherapie planning mee uit te voeren. Op korte termijn wordt namelijk MRI-gestuurde radiotherapie klinisch geïntroduceerd en deze techniek kan erg nauwkeurig kleine laesies of klieren bestralen, maar moet dan wel de juiste input krijgen. PET/MRI zou dit kunnen verzorgen. De simultane acquisitie van PET en MRI maakt nauwkeurige PET bewegingscorrectie mogelijk alsmede zeer accurate anatomische lokalisatie van de PET activiteit. In Utrecht hopen we op korte termijn dit principe te gaan onderzoeken met een PET/MRI speciaal ontwikkeld voor dit doel.

Is het concept gekoppeld aan hybride apparatuur voldoende ingebouwd in de opleidingsplannen van de klinische fysica en de gefuseerde opleiding radiologie/nucleaire geneeskunde? Zal dit aspect een belangrijke plaats krijgen binnen de uitoefening van uw ambt?

Vergelijkbaar als bij de opleiding van de medisch specialisten, is de invoering van hybride systemen een belangrijke reden geweest om beide subspecialismen (Klinische Fysica Radiologie en KF Nucleaire Geneeskunde) te laten fuseren. Het curriculum van de opleiding is hiermee wel een stuk

langer geworden, omdat nu meer modaliteiten aan bod moeten komen zonder dat de opleidingsduur van 4 jaar is verlengd. De nieuwe Klinisch Fysicus is hierdoor echter wel uitstekend opgeleid om (innovatief) werk te verrichten op het gebied van hybride beeldvorming en heeft hier tijdens de opleiding ook uitgebreid kennis mee gemaakt. De keus om beide subspecialismen te laten fuseren lijkt goed uit te pakken. Er is nu meer kritische massa op het gebied van beeldvorming binnen de vereniging en de verschillende leden weten elkaar beter te vinden. De Klinisch Fysici die zich van origine met Radiologie bezighielden, kunnen in veel facetten ook een voorbeeld nemen aan hun collega's van de nucleaire geneeskunde. Bijvoorbeeld hoe en in welke mate zij actief zijn binnen de NVNG. Het zou mooi zijn als de nieuwe klinisch fysici Radiologie en Nucleaire Geneeskunde een vergelijkbare bijdrage kunnen gaan leveren aan de NVVR. Deze vereniging heeft in intentie al uitgesproken hiervoor open te staan, al hangt dit natuurlijk nauw samen met de samenwerking tussen deze vereniging en de NVNG.

In de laatste jaren worden niet alleen nieuwe beeldvormende modaliteiten geïntroduceerd maar ook innovatieve behandelingsmogelijkheden. Zijn huidige modaliteiten zoals PET/CT ook geschikt voor het meten van respons op bijvoorbeeld protontherapie of immunotherapie?

Zoals gezegd zijn juist hybride systemen bij uitstek geschikt zijn voor het sturen van behandelingen, zoals het selecteren van de juiste patiënten of therapie en het meten van response na behandeling. Huidige digitale PET/CT systemen hebben zeer hoge sensitiviteit en resolutie, en hun reconstructie algoritmen maken accurate kwantificatie

mogelijk. In sommige specifieke gevallen hebben we een stapje extra nodig. Bij met name MRI-gestuurde radiotherapie kan de PET/MRI met de mogelijkheid van verbeterde lokalisatie en bewegingscorrectie een belangrijke rol gaan spelen en we hopen het komend jaar de eerste radioembolisatie patiënten te kunnen gaan behandelen met onze hybride C-boog. Deze C-boog kan, net zoals de PET/MRI, de nucleaire en anatomische beelden tegelijkertijd opnemen, wat van belang is in een dynamische interventionele setting. Normaal worden bij PET/CT en SPECT/CT de 2 beelden na elkaar opgenomen, wat alleen tot een goed hybride beeld leidt wanneer de patiënt geheel stil ligt, iets wat vaak niet het geval is in een interventionele setting. Tegelijkertijd kan het apparaat dosimetrie uitvoeren en dat allemaal in een vorm die eenvoudig te integreren is in een operatie of interventiekamer, zonder grote aanpassingen of dure investeringen. Deze techniek zou wel eens een heel nieuw toepassingsgebied voor de nucleaire geneeskunde kunnen gaan betekenen!

h.w.a.m.deJong@umcutrecht.nl ♦

Interview met dr. Tessa Brabander

De brug naar PSMA-Therapie met een Alfa-Emitter voor gemetastaseerd prostaatkarcinoom

In de tweede helft van 2018 kende het KWF Kankerbestrijding 32 miljoen euro toe aan 54 nieuwe onderzoeksprojecten die in de loop van 2019 van start zijn gegaan. Het project "Fase I dosis-escalatiestudie om de veiligheid en bijwerkingen van ^{225}Ac -PSMA te evalueren in patiënten met uitgezaaide prostaatkanker" is een van de onderzoeksprojecten die subsidie hebben ontvangen. Hoofdonderzoeker en penvoerder van het project, Dr. Tessa Brabander (Delft, 1986), nucleair geneeskundige in het Erasmus MC te Rotterdam, verklaart hier het waarom van de studie en tevens haar motivatie voor deze onderzoekslijn.



uitkomsten de basis vormen voor verdere studies met ^{225}Ac -PSMA?

Wij hopen met deze fase-1 studie de dosis te vinden die effectief is tegen metastasen van het prostaatkarcinoom, maar wél veilig is voor gezonde weefsels. Hiervoor zullen wij maximaal 30 patiënten includeren. Een klassieke 3+3 dosisescalatie is de basis voor dit onderzoek. Elke patiënt zal 2 cycli van Ac-PSMA krijgen. Indien er geen bijwerkingen optreden bij de eerste 3 patiënten, kan de dosis bij het volgende cohort worden verhoogd. De totale duur van het project is 48 maanden, dit is echter inclusief alle voorbereidende werkzaamheden en analyse van de data. Hopelijk kan deze studie bijdragen aan verdere studies met Ac-PSMA, maar kan het ook een handleiding zijn voor de introductie van nieuwe therapieën binnen de nucleaire geneeskunde. Om oncologen zover te krijgen radionuclidetherapie te gebruiken

moeten zij eerst worden overtuigd door goed opgezette studies net als bij alle andere geneesmiddelen in de oncologie.

Tot nu toe zijn de pogingen voor therapie met PSMA gebaseerd op het gebruik van radionucliden die bètastraling uitzenden zoals Lutetium-177 (^{177}Lu). Welke voordelen zijn te verwachten van een alfa-emitter zoals Actinium-225 (^{225}Ac)? Effect op de tumorcel maar ook op DNA-niveau? Zijn er nadelige effecten op gezond weefsel te verwachten?

Het gebruik van alfastraling heeft als voordeel dat er meer dubbelstrengs DNA-schade te verwachten is in vergelijking met bètastraling. Het grote voordeel is dat er dus meer schade aan de tumorcel kan worden aangebracht. Het grote nadeel is dat ook gezonde weefsels meer schade kunnen oplopen. Dat is ook de reden dat een goede dosisescalatie studie een absolute vereiste is om door te kunnen gaan met dit soort therapieën.

Met ^{225}Ac -PSMA is geen beeldvorming mogelijk. Met welke diagnostische PSMA-tracers wordt een tandem verwacht voor dosimetrie en het monitoren van de respons?

Wij zullen PSMA I&T gebruiken voor zowel de beeldvorming vooraf, als voor de therapie. Na inclusie zal elke patiënt een PET/MRI ondergaan met ^{68}Ga -PSMA. Deze scan zal worden gebruikt om de geabsorbeerde dosis in de verschillende dosislimiterende organen te berekenen. Dit zullen met name de speekselklieren, nieren en beenmerg zijn. Hiermee zullen wij

In 2017 bent u gepromoveerd op het onderwerp beeldvorming en therapie van neuro-endocrine tumoren met somatostatine analogen. Is uw huidige onderzoek ook te positioneren in een context van theranostiek?

Dat klopt. Het principe van PSMA therapie voor gemetastaseerde prostaatkanker is afgekeken van de peptide receptor radionuclide therapie bij neuro-endocriene tumoren.

Wat verwacht u van een fase-1 studie zoals deze van het KWF-project? Kunt u in het kort de vraag van het onderzoek toelichten? Hoeveel patiënten zullen worden geïncludeerd? Hoeveel jaar zal het project in beslag nemen? Zullen de

berekenen of de eerste dosis veilig kan worden gegeven. Zodra de aanbevolen dosis is gevonden door middel van de dosisescalatie, zal er een extra cohort met 12 patiënten worden geopend die deze dosis zullen krijgen. Na elke cyclus zal de PET/MRI met ^{68}Ga -PSMA worden herhaald om het effect van de behandeling te evalueren.

Wordt het gebruik van radionucliden die alfastraling uitzenden ook in andere applicaties van nucleaire therapie verwacht? Zijn er studies gaande in Europa?

Ik denk dat het gebruik van alfastraling verder zal toenemen. Het Actinium-225 wordt op dit moment voornamelijk gebruikt voor de behandeling van prostaatkanker, maar zou in theorie ook gebruikt kunnen worden voor andere soorten tumoren. Verder is op dit moment Bayer bezig met studies waarbij er gebruik wordt gemaakt van antilichamen gelabeld met Thorium-227. In de Verenigde Staten is men met een studie bezig waarbij Lood-212 is gelabeld aan somatostatine analogen. Ik denk dat dit een veelbelovend nieuw radionuclide kan zijn voor verschillende behandelingen.

Hoe positioneert u ^{225}Ac -PSMA ten opzichte van andere therapeutische middelen zoals ^{177}Lu -PSMA en radium-223 bij het prostaatcarcinoom? Kan er ook worden gedacht aan combinatietherapie in de toekomst?

Op dit moment kan deze therapie in Nederland alleen worden gegeven binnen studieverband. We staan echt nog aan het begin van het gebruik van alfastraling. In Duitsland is er meer ervaring met deze therapieën, maar het ontbreekt aan goed opgezette studies. Voordat we verder kunnen met combinaties moet eerst de

veiligheid van de separate middelen zijn bewezen. Het voordeel van PSMA therapie is dat ook lymfeklier- en viscerale metastasen worden behandeld. Bij Radium therapie is er alleen effect op botmetastasen. Een eventuele combinatie van deze behandelingen zou verder moeten worden onderzocht.

Naast uw huidige werkzaamheden als nucleair geneeskundige en sectiehoofd nucleaire geneeskunde in het Erasmus MC is het werken in het kader van dit KWF-project waarschijnlijk zeer absorberend. Is, in uw optiek en persoonlijke ervaring, klinisch werk te combineren met research in de huidige nucleaire geneeskunde?

Het is zeker te combineren. De

afdeling Radiologie & Nucleaire geneeskunde in het Erasmus MC heeft een strakke organisatie en veel ondersteuning voor researchprojecten. Dit is nodig om dit soort projecten soepel te laten verlopen. Binnen de afdeling is het mogelijk om wetenschapstijd aan te vragen zodat je kan worden vrijgesteld van klinische werk. Het blijft echter af en toe een uitdaging om alles af te krijgen en soms moet er in de weekenden worden doorgewerkt om een deadline te halen. Maar ja, als je goed onderzoek wilt doen hoort dat er nu eenmaal een beetje bij. Gelukkig heb ik leuke collega's die werk willen en kunnen overnemen als dat echt nodig is.

t.brabander@erasmusmc.nl ♦



Dr. Tessa Brabander tijdens een presentatie op het Lustrumsymposium van de NVNG

Voriconazole induced periostitis

S. Poort, MD; R. van Rheeën, MD; W. Noordzij, MD, PhD

Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Center Groningen

Summary

Poort S, van Rheeën R, Noordzij W.

Voriconazole induced periostitis

A 62-year-old man, post liver transplantation, was seen with bone pains and swellings e.c.i. He was under long term treatment

for an Aspergillus pneumonia with voriconazole. Evidence of multifocal periostitis was observed in the bone scintigraphy. Discontinuation

of voriconazole resulted in improvement of symptoms

Introduction

We report the case of a 62-year-old man with diffuse and severe musculoskeletal pain. He underwent liver transplantation 16 weeks earlier, because of liver failure with hepatic encephalopathy, caused by cirrhosis based on hemochromatosis and alfa-1-antitrypsine deficiency. After initial liver transplantation, the patient suffered from acute rejection, for which he underwent re-transplantation two days later. As immunosuppressant to prevent rejection, tacrolimus two times a day 0,5 mg was prescribed. Four days post-surgery he developed pneumonia based on Aspergillus fumigatus and Aspergillus flavus infection, for which he was treated with voriconazole, 400 mg, twice daily.

Immediately after the surgery the patient suffered from pain in the shoulders. Initially, the pain was interpreted as a consequence of supine position during surgery. However, the pain worsened and extended multifocally throughout the body in the following weeks. Eventually

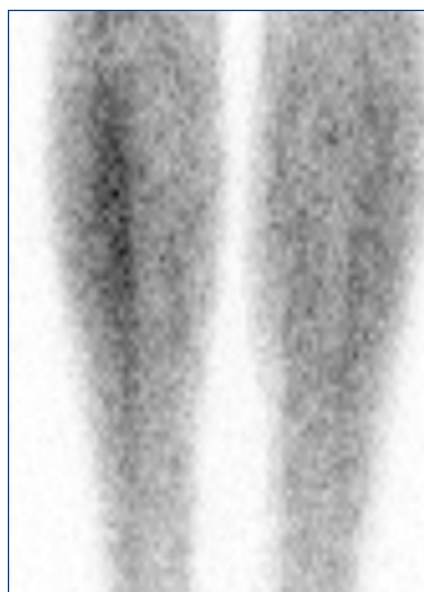


Figure 1. Anterior projections of the blood pool phase, showed increased tracer accumulation in the right tibia.

the patient had to be hospitalized, four months after the re-transplantation. At that time he had lost 4 kg body weight. He was admitted to our department of gastroenterology, to analyze his general discomfort, nausea, diarrhea and painful joints. Physical examination revealed several sites of painful hard swellings on both arms and legs, firmly attached to the bone. Biochemical results showed hyperpotassaemia (5.3 mmol/L; normal values 3.5-5.0 mmol/L) and elevated C - reactive protein (11 mg/L; normal values <5 mg/L).

The patient was referred for three-phase technetium-99m labelled hydroxymethylene diphosphonate (HDP) bone scintigraphy to further analyze the painful bones and joints. Flow images showed slightly asymmetric hyperperfusion of the right lower leg. The blood pool phase,



Figure 2. Anterior and posterior image of total body bone scintigraphy, showing pathological uptake in peripheral and axial skeleton. Arrows indicated the left humerus, several costae, left proximal and distal femur and the left tibia.

acquired 5 minutes post injection, showed high tracer accumulation in the right lower leg, indicating inflammation, due to capillary dilatation and increased blood flow (figure 1). Total body planar image, acquired three hours after injection, revealed multifocal intense accumulations, in peripheral and axial skeleton (figure 2). For more detailed localization of these ^{99m}Tc-HDP accumulations, single photon emission computed tomography combined with low dose computed tomography (SPECT/LDCT) was performed of the lower legs and thorax. The intense ^{99m}Tc-HDP accumulations were projected along the cortex, at the site of periosteal thickening (figure 3).

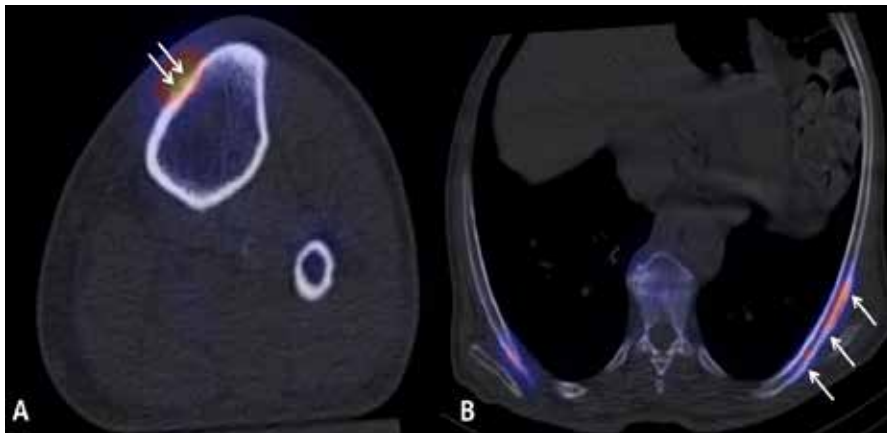


Figure 3A. Axial projection of the SPECT/LDCT of the left tibia. The arrow directs towards a focal high uptake, corresponding to a local calcification of the periost.

Figure 3B. Axial projection of the SPECT/LDCT of the thorax. The arrows point at HDP foci, corresponding to local periost calcifications.

These images were interpreted as voriconazole induced periostitis, upon which treatment with voriconazole was discontinued. Within 3 days potassium and CRP levels were normalized, the pain in bones and joints dissolved completely. In addition, the patient steadily started gaining weight again.

Discussion

Voriconazole is a triazolderivative with broad spectrum antifungal activity, widely used in transplant recipients with opportunistic fungal infections. It is registered in the Netherlands for treatment of invasive aspergilloses, candidaemia in non-neutropenic patients, fluconazol-resistant severe invasive candida-infections and severe fungal infections caused by *scedosporium* and *fusarium* species.

Common side effects, affecting over 10% of the voriconazole users, are dyspnoea, fever, mild transient visual disturbance, headache, gastro-intestinal complaints, skin rash and elevated liver enzyme levels. Although several case reports have mentioned voriconazole induced periostitis (1-12), periostitis is listed to appear less than seldom (<0.1%) (13).

Drug clearance is primarily dependent

on metabolism by cytochrome P450 enzymes in the liver. Antifungal agents are known to inhibit cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5) enzymes, which are involved in the metabolism of tacrolimus (5, 6). Therefore co-administration of voriconazole and tacrolimus results in a significant increase of tacrolimus blood levels (6). A frequent side effect of tacrolimus use is hyperpotassaemia, which in our case can be explained by co-administration of voriconazole. Voriconazole enhances osteoblasts to proliferate, osteogenic differentiation and to express vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor (PDGF) (8). The biological mechanisms contributing to voriconazole-induced periostitis are unknown.

Voriconazole induced periostitis is characterized by multiple areas of periosteal ossification of bones in axial and peripheral skeleton (14). In our case, the radiographic features are nodular periostitis involving the appendicular and axial skeleton, this are consistent with other cases (1, 2). Early non-ossified periosteal reactions could be visualized with magnetic resonance imaging (MRI). Findings include irregular and thick periosteal oedema characterized by T2/STIR hyperintensity along the outer

cortical surfaces, as shown previously in another voriconazole-induced periostitis (12). Ossified periosteal reactions can be demonstrated on plain radiography, ultrasound, computed tomography (CT), MRI and bone scintigraphy. Bone scintigraphy has high sensitivity for detection of periosteal reaction, but low specificity, due to false positives caused by oedema or hyperaemia (15). Also, a whole-body bone scintigraphy is useful for a global assessment of all involved sites. Therefore bone scintigraphy is a serviceable imaging technique for visualization of periostitis.

A patchy pattern of intense HDP accumulation along the bones is a characteristic finding in periostitis (1, 2, 11). The differential diagnosis for diffuse periostitis includes hypertrophic osteoarthropathy (Bamberger-Marie syndrome); pachydermoperiostosis, chronic venous insufficiency, thyroid acropachy and hypervitaminosis A (11, 14, 16-18). Voriconazole induced periostitis is often nodular, dense and irregular in appearance, in contrast to the smooth periosteal reaction seen in hypertrophic osteoarthropathy and thyroid acropachy (16, 18). Another distinction is that voriconazole induced periostitis also often involves flat bones, whereas pachydermoperiostosis and hypertrophic osteoarthropathy have a predilection for tubular portion of long bones (14, 16). Thyroid acropachy is characterized by prominent smooth flowing periosteal reaction of tubular bones usually in hands and feet with soft tissue (14, 16, 17). Hypervitaminosis A, located commonly in the flat bones, is characterized in the acute phase by periostitis either single-layered or lamellated, in addition to physeal and metaphyseal abnormalities (14, 18).

Serologically, elevation in both alkaline phosphatase and serum fluoride levels is characteristic in cases of voriconazole induced periostitis (1, 7, 19). Unfortunately this was not determined in our case.

Above all, the clinical scenario is likely to be the most helpful in differentiating the potential causes of radiographically apparent periostitis.

The periosteum has a remarkable regenerative capacity. It consists of an outer fibrous layer, consisting fibroblasts, and an inner cambium layer containing progenitor cells with the ability to differentiate into bone, cartilage and fat (20, 21). To the best of our knowledge, no research has been performed to investigate the effect of voriconazole on progenitor cells, in particular differentiation into bone. Although the mechanism of voriconazole induced periostitis is unclear, a direct causative role is suspected, since periostitis typically diminishes after cessation of therapy.

Conclusion

Periostitis is a rare but known complication of voriconazole treatment, with increased risk in patients co-treated with tacrolimus. In the modern era of organ transplantation, periostitis secondary to chronic voriconazole use is therefore an important entity to recognize in medical imaging. Periostitis is characterized by a patchy pattern of tracer accumulation on bone scintigraphy. In addition, bone scintigraphy is helpful in identifying the different periostitis sites throughout the body.

Financing/ disclosures

None

sharonpoort87@gmail.com ♦

Literature

1. Moon WJ, Scheller EL, Suneja A, et al. Plasma fluoride level as a predictor of voriconazole-induced periostitis in patients with skeletal pain. *Clinical infectious diseases* 2014;59:1237-45
2. Tedja R, El-Sherief A, Olbrych T, Gordon S. Multifocal periostitis as a complication of chronic use of voriconazole in a lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:424-9.
3. Rossier C, Dunet V, Tissot F, et al. Voriconazole-induced periostitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:375-6.
4. Wise SM, Wilson MA. A case of periostitis secondary to voriconazole therapy in a heart transplant recipient. *Clin Nucl Med*. 2011;36:242-4
5. Sircar M, Kotton C, Mojciechowski D, et al. Voriconazole-Induced Periostitis & Enthesopathy in Solid Organ Transplant Patients: case reports, *J. Biosci Med* 2016 Nov; 4(11); 8-17
6. Venkataramanan R, Zang S, Gayowski T, Singh N. Voriconazole Inhibition of the Metabolism of Tacrolimus in a Liver Transplant Recipient and in Human Liver Microsomes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46: 3091-3093
7. Tarlock K, Johnson D, Cornell C, et al. Elevated Fluoride Levels and Periostitis in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Receiving Long-Term Voriconazole. *Pediatric Blood & Cancer* 2015; 62: 918-920
8. Allen KC, Sanchez CJ Jr, Niece KL, Wenke JC, Akers KS. Voriconazole Enhances the Osteogenic Activity of Human Osteoblast In Vitro through a Fluoride-Independent Mechanism, *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec; 59 (12): 7205-7213.
9. Wang TF, Wang T, Altman R, et al., Periostitis secondary to prolonged voriconazole therapy in lung transplant recipients, *Am J Transplant* 2009 Dec; 9 (12): 2845-50
10. Haemels M, Pans S, Schoemans H, et al., Voriconazole-Induced periostitis after allogeneic Stem Cell transplantation, *Clin Nucl Med* 2019 Feb; 44 (2): 159-160
11. Reber JD, McKenzie GA, Broski SM, Voriconazole-induced periostitis: beyond post-transplant patient, *Skeletal Radiology* 2016; 45:839-842
12. Davis DL. Voriconazole-related periostitis presenting on magnetic resonance imaging. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(1):78-81.
13. Farmaceutisch Kompas. Voriconazol. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/v/voriconazol> (retrieved 2nd of June 2019)
14. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: Clinical and imaging features. *Radiographics* 2017 Jan-Feb; 37 (1): 157-195
15. Wenaden AE, Szyszko TA, Saifuddin A. Imaging of periosteal reactions associated with focal lesions, *clinical radiology*, 2005; 60, 439-456.
16. Radiopeadia. Hypertrophic osteoarthropathy. <https://radiopaedia.org/articles/hypertrophic-osteoarthropathy?lang=us> (retrieved 2nd of June 2019)
17. Radiopeadia. Thyroid acropachy. <https://radiopaedia.org/articles/thyroid-acropachy?lang=us> (retrieved 11th of June 2019)
18. Tan I, Lomasney L, Stacy GS, et al. Spectrum of Voriconazole-Induced periostitis with review of the differential diagnosis, *AJR*, 2019; 12: 157-165
19. Adwan MH. Voriconazole-induced periostitis: a new rheumatic disorder, *Clin Rheumatol*. 2017; 36 (30): 609-615
20. Stich S, Loch A, Park SJ, et al. Characterization of single cell derived cultures of periosteal progenitor cells to ensure the cell quality of clinical application, *PLoS One*, 2017 May 31; 12 (5)
21. Knothe Tate ML, Yu NY, Jallilian I, Pereira AF, Knothe UR. Periosteum mechanobiology and mechanistic insights for regenerative medicine, *Bonekey Rep*. 2016; 5: 857

Multimodale Cardiovasculaire Beeldvorming

Multimodale cardiale beeldvorming is een hot topic binnen de Nucleaire Geneeskunde, zeker gezien de recente opkomst van de cardiale MRI en de verschillende radiofarmaca die geschikt zijn voor cardiale beeldvorming op PET. De indicatiestelling van de verschillende onderzoeken, maar ook de uitvoering en het plaatsen van de uitslag in de klinische context van de patiënt zijn nog niet duidelijk uitgekristalliseerd en vormen een uitdaging voor de beeldvormende, maar zeker ook de behandelend specialist. In dit kader is begin dit jaar een leerstoel aan de Rijkuniversiteit Groningen ingericht die de voortgang van de multimodale cardiale beeldvorming moet bewaken en verbeteren. Prof. dr. Riemer H.J.A. Slart bekleedt deze leerstoel en licht op verzoek van de redactie de vakinhoudelijk aspecten van zijn leeropdracht toe.



meer met elkaar te verbinden, zoals de nucleaire cardiologische technieken, CMR (cardiac magnetic resonance) imaging en cardiale CT, zowel in de kliniek als op wetenschappelijk gebied. Dit zal ten goede komen aan de patiënt zelf, op de werkvloer, tijdens het multidisciplinaire overleg, voor de opleiding van AIOs in de cardiovasculaire beeldvorming en in het wetenschappelijk onderzoek.

Bij de verdere ontwikkeling, de toepassing en het onderwijs m.b.t. de cardiovasculaire beeldvorming speelt ook (inter)nationale samenwerking een belangrijke rol. Via de NVNG en de NVvR nationaal, maar ook internationaal kan ik hieraan bijdragen door mijn betrokkenheid bij de Cardiovasculaire Commissie van de EANM, bij de werkgroep Medische Beeldvorming van vasculitis binnen de European League Against Rheumatism (EULAR), via betrokkenheid bij het opstellen van diverse (inter)nationale cardiovasculaire richtlijnen en aanbevelingen en tenslotte via het onderwijs vanuit de European School of Molecular Imaging and Therapy (ESMIT).

Tenslotte zal het streven naar een "cardio-snelstraat" voor efficiënte patiëntenzorg een gezamenlijk doel zijn binnen ons "Medical Imaging Center" (MIC), bestaande uit de afdelingen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde & Moleculaire Beeldvorming (NGMB). Sinds 2014 bekleed ik de leerstoel "Translationele Multimodale Moleculaire Beeldvorming" aan de Universiteit Twente. De technische aspecten van de UT wil ik gebruiken voor verdere kennisintegratie binnen het MIC, waarbij de Technische Geneeskunde een belangrijke rol speelt, in nauwe samenwerking met de Klinische Fysica.

De cardiovasculaire multimodale

handcamera systeem, waarbij met behulp van een gepulste laser en een echosignaal de weefselperfusie en oxygenatie gemeten kan worden. Ook innovatieve nucleaire, optische en MRI tracers zullen worden ontwikkeld en toegepast. Deze tracers kunnen gebruikt worden voor het specifiek afbeelden van ziekteprocessen en kunnen vervolgens weer ingezet worden voor optimale therapiekeuze. Voor het ontwikkelen en produceren van deze innovatieve tracers zal ik gebruik kunnen maken van de ervaring van mijn collega's van de radiochemie, waaronder prof. dr. Erik de Vries, eveneens benoemd tot hoogleraar aan onze Universiteit. Omdat er tegenwoordig diverse imaging technieken zijn, is het van belang om deze te clusteren tot een logische samenhang. Dit geldt ook voor mijn domein, de hart- en vaatziekten. In 2018 heb ik mijn deelcertificering cardiovasculaire radiologische beeldvorming behaald. Met deze bevoegdheid en kennis wil ik proberen de verschillende cardiovasculaire imaging technieken

"Sinds 1 april 2019 ben ik benoemd als hoogleraar aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), met als leeropdracht "Multimodale Cardiovasculaire Beeldvorming". Het doel van deze leerstoel is om met innovatieve multimodale en hybride beeldvorming onderzoek te verrichten naar cardiovasculaire aandoeningen. Centraal staan hierin validatie, kwantificatie en methodologische optimalisatie van de verschillende (pre)klinische camera-systemen binnen het cardiovasculaire domein, inclusief de nieuwe optische beeldvorming: multispectrale optoakoestische tomografie (MSOT). MSOT maakt gebruik van een foto-akoestisch

imaging is volop in beweging, ook in Nederland. Dit is ook nodig om een centrale rol te kunnen blijven spelen binnen de cardiovasculaire diagnostiek. De translatie van SPECT naar PET myocardi-perfusie is hierbij van belang, evenals de toepassing van CMR. Toevoeging van de CT voor morfologisch onderzoek van de (coronaire) vaten, al of niet met

hybride beeldvorming, is essentieel. Naast de klassieke indicaties voor medische beeldvorming, zoals coronairlijden, zijn er diverse andere ziektebeelden die tegenwoordig van belang zijn, zoals vasculitis, vaatprothese-infectie, endocarditis, cardiale amyloidose en sarcoidose. Ook speelt kunstmatige intelligentie een steeds belangrijkere rol in de

medische beeldvorming, dit geldt ook voor het cardiovasculaire domein. Met deze nieuwe toepassingen gaat de multimodale cardiovasculaire beeldvorming een interessante toekomst tegemoet."

r.h.j.a.slart@umcg.nl ♦

tijdschrift voor NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Waar bent u naar op zoek?

UITGAVEN ABONNEMENT VACATURES NIEUWS AGENDA OPLEIDINGEN ADVERTEREN REDACTIE

Laatste uitgave

Maart 2019

REVIEW Limited whole-body FDG PET/CT in malignant melanoma; can we use the primary tumour site as an indicator for the imaging field of view? B. van der Hiel
BESCHOUWING Gevolgen van het Besluit basisveiligheidsnormen

lees meer

Abonnement

Inschrijven nieuwsbrief

Uit de oude doos

FOTO ARCHIEF TVNG

Nieuws

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVNG 24 MEI 2019

NIEUWE BESTUURSAMENSTELLING VAN DE NVNG

Meer nieuws »

Voor u als NVNG-lid vrije toegang tot alle uitgaven!

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Radiation segmentectomy using Yttrium-90 labelled resin microspheres in a case of relapsing colorectal liver metastasis after previous microwave ablation

E.B. Veenstra, MD; W. Noordzij, MD, PhD

Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

A 70-year-old male underwent routine oncologic follow-up at our out-patient clinic because of a history of colorectal cancer (CRC) with synchronous liver metastasis in segment 2. Patient had received neoadjuvant external beam radiation therapy (5x5 Gy) followed by laparoscopic low-anterior resection and resection of liver segments 2 and 3. Additionally, a metastasis in segment 7 was treated using microwave ablation. Two years later a metastasis was revealed at the same site of segment 7 (carcinoembryonic antigen, CEA 6.9 µg/L), and due to close relation with the diaphragm selective internal radiation therapy (SIRT) was chosen as treatment as a form of radiation segmentectomy (RS). Six months after SIRT, the patient remained in good clinical condition. His CEA had decreased to 3.6 µg/L and MRI of the liver showed no signs of relapse at the treated site, nor new lesions in other parts of the liver.

Introduction

Only in recent years has RS been used as a neoadjuvant therapy concomitant with chemotherapy and monoclonal antibody therapy. Studies done with SIRT as a form of radiation

segmentectomy on patients with mCRC are scarce due to this novelty. Preliminary studies regarding RS show that the procedure is safe and efficacious with minimal exposure to healthy liver parenchyma. Our case study demonstrates that RS is capable of complete tumour necrosis, even in the case of recurrent mCRC after previous microwave ablation, with no other suitable local treatment available.

Case

This case details a patient with relapsing colorectal liver metastasis after previous microwave ablation, who achieved complete response after treatment with Yttrium-90 resin microspheres. A 70-year-old male underwent routine oncologic follow-up at our out-patient clinic because of a history of colorectal cancer (CRC) with synchronous liver metastasis in segment 2. Four years before, the patient underwent neoadjuvant external beam radiation therapy (5x5 Gy) at the site of the primary tumour, with subsequent laparoscopic low-anterior resection and resection of liver segments 2 and 3. Histology confirmed complete resection of both well-differentiated intestinal type adenocarcinoma (5.7 cm diameter) and the liver metastasis. The tumour was staged as pT3N0M1 due to evidence for invasion of the resected primary tumour into the pericolic fat and venous structures, but lacking lymph node metastases. Two years after the initial treatment, a liver metastasis in

segment 7 was treated using microwave ablation, complicated by a subcapsular hematoma.

At routine oncologic follow-up, the patient was in good clinical condition and free from any complaints. Due to an increase of carcinoembryonic antigen (CEA) from 3.5 to 6.9 µg/L the patient was referred for a fluorine-18 labelled fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET/CT scan (Figure 1). This PET/CT revealed intense FDG accumulation at the mediiodorsal edge of the ablation site in liver segment 7, suggesting relapse of the liver metastasis. Because of the close relation of the metastasis with the diaphragm, percutaneous re-ablation was considered unsuitable. Therefore, this patient was scheduled for selective internal radiation therapy (SIRT) to reduce tumour burden. Additional laboratory findings were: alkaline phosphatase 108 U/L, gamma-GT 100 U/L, alanine transaminase 24 U/L, aspartate transaminase 28 U/L, bilirubin (total) 10 µmol/L, albumin 49 g/L, prothrombin time 11.5 seconds. Pre-therapy evaluation using Technetium-99m labelled macro-aggregated albumin (^{99m}Tc-MAA) SPECT revealed good targeting of the relapsing liver metastasis (Figure 2A). In addition, there was no significant extra-hepatic ^{99m}Tc-MAA accumulation, and pulmonary shunting was limited to 6.9 percent. The volume of segment 7 was approximately 167 mL. The remaining part of the right liver lobe was 1685 mL. The volume of the remainder of the left

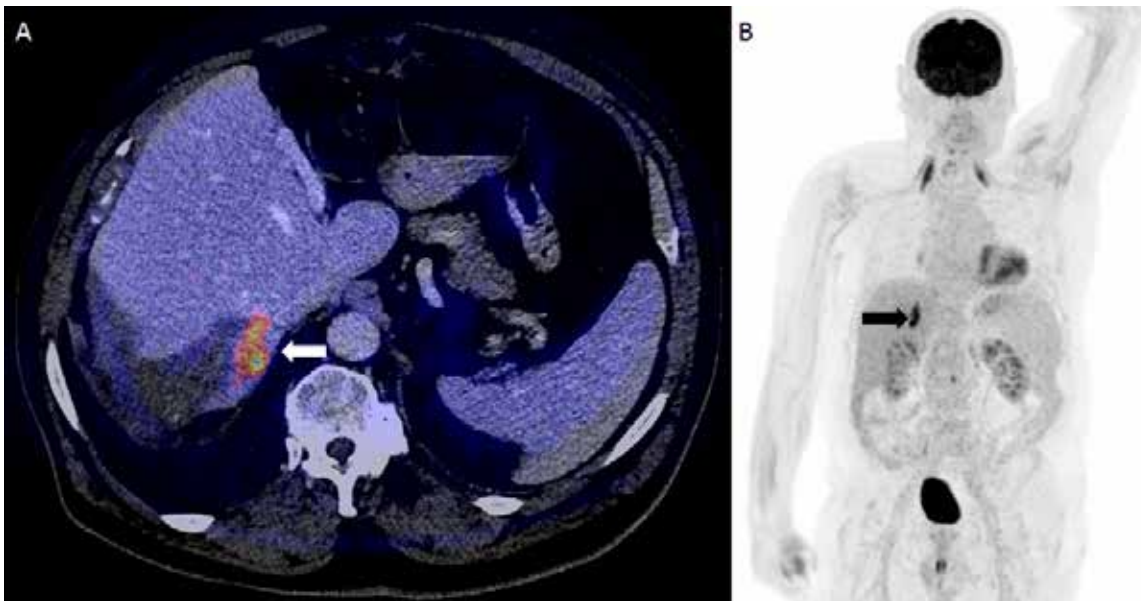


Figure 1. Transversal (left panel) and maximum intensity projection (right) of ^{18}F -FDG PET/CT. Arrows indicate the relapsing liver metastasis in segment 7, along the border of the ablation site.

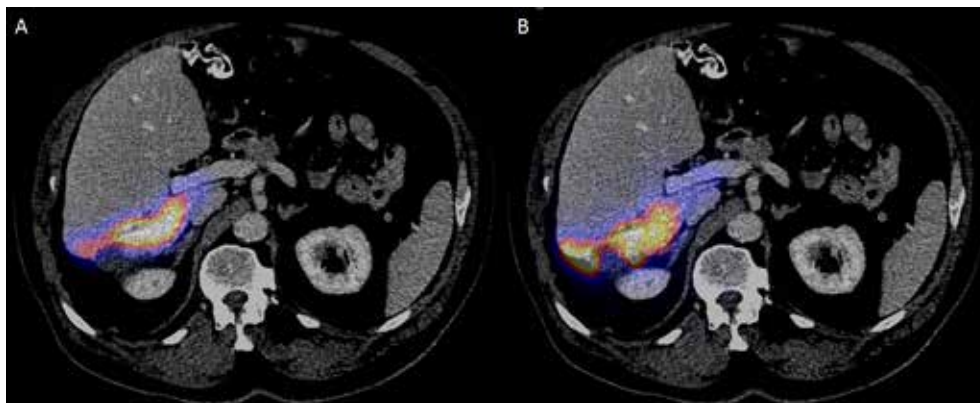


Figure 2. Transversal slices of pre-therapy $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT (A) and ^{90}Y post-therapy PET (B) images superimposed on the contrast enhanced CT scan. Close correlation of the distribution of MAA and resin microspheres.

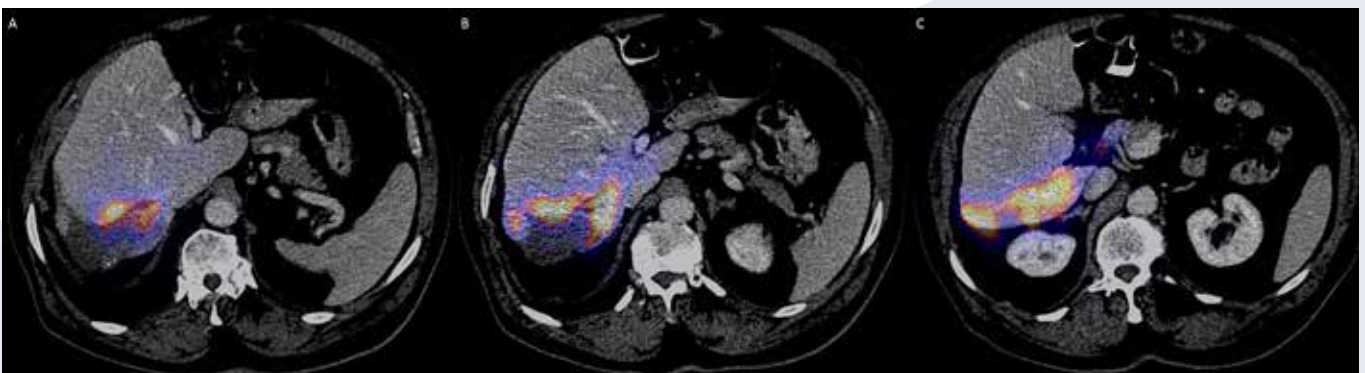


Figure 3. Different transversal slices of ^{90}Y post-therapy PET scan, from left to right in cranio-caudal direction through segment 7 of the liver.

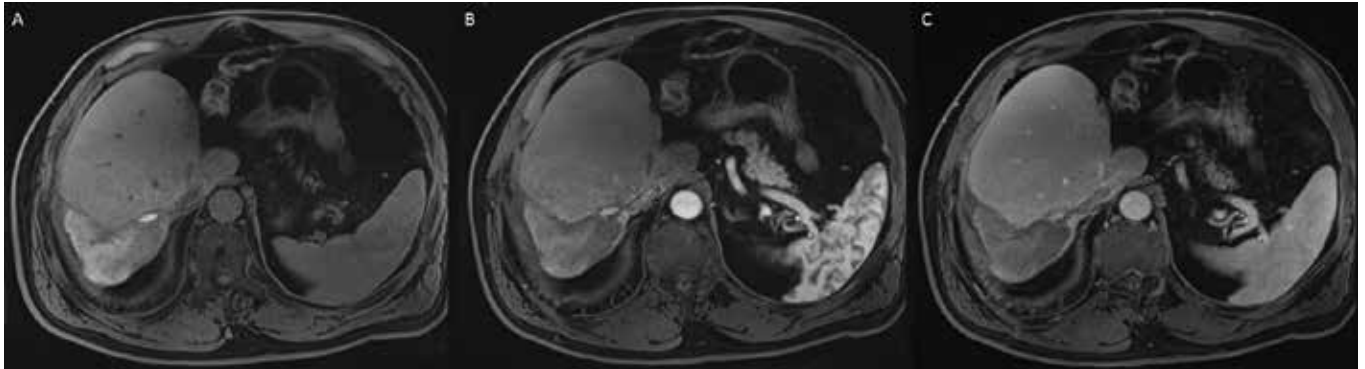


Figure 4. Transversal slice of MRI 6 months post-SIRT. Pre-contrast image (A) showing hyper-intense signal at the treatment site, and no new lesion on post-contrast series (B arterial phase, C portal-venous phase).

liver, consisting of segments 4A and 4B, was 150 mL. The treatment dose of Yttrium-90 (Y-90) resin microspheres (SIR-Spheres®, SIRTex) to be delivered (A) was calculated by using: $A \text{ (GBq)} = [\text{Desired Dose (Gy)} \times \text{Liver Mass (kg)}] / 50 \text{ (Gy kg GBq}^{-1}\text{)}$. With a desired dose of 300 Gy at the site of the tumour, the activity was calculated to be: $A = 300 \times (0.167 \text{ L} \times 1.03 \text{ g/L}) / 50 = 1.03 \text{ GBq}$ of resin microspheres. The treatment dose was delivered through a super-selectively positioned microcatheter in the posterior branch of the right hepatic artery, in a slow and fractionated manner, resulting in saturation of the entire treated segment on post-therapy PET (Figure 2B and 3). The treatment was well tolerated, without clinical toxicity. The patient was discharged the day after the treatment.

Six months after SIRT, the patient remained in good clinical condition. His CEA had decreased to 3.6 µg/L. and MRI of the liver showed hyper-intense signals on pre-contrast series, indicating haemoglobin or protein rich content (Figure 4). There were neither signs of relapse at the treated site, nor new lesions in other parts of the liver.

Discussion

CRC is the third most common cancer with 50-60% of the patients developing liver metastases during the course of the disease (1). One study of 1325 patients with CRC reported that 8%

developed metastases after resection of their primary tumour, as is the case with our patient (2). The recurrent nature of liver metastases remains a life-limiting factor for the majority of patients. For these recurring metastases, loco-regional treatment such as SIRT can offer an additional way to achieve tumour necrosis, when systemic treatment, surgical resection or additional ablation is not an option.

SIRT is a form of internal radiation therapy where Y-90 labelled microspheres are injected into the hepatic artery to selectively target tumour cells while surrounding healthy liver tissue is left mostly unharmed. This is made possible because of the predominantly arterial blood supply of tumour sites, together with the dense microvasculature that is created by tumour-induced neovascularization. Y-90 is a pure beta-emitter with a half-life of 2.67 days (64.2 h), decaying to stable Zirconium-90. The mean tissue penetration of Y-90 beta-radiation is 2.5 mm with a maximum range of 11 mm. The microspheres preferentially lodge in the neovascular rim of the tumour(s) and deliver tumouricidal doses of radiation (3). SIRT is suitable for those lesions that are hard to reach by CT-guided ablation, that are close to vascular structures or the diaphragm, or in heavily pre-treated patients.

Radiation segmentectomy (RS) is defined as the trans arterial lobar

infusion of Y-90 labelled microspheres with the intention of segmental tissue ablation. This technique may induce growth in the contralateral, non-infused hepatic lobe, with the concomitant advantage of reducing or controlling size of the tumour (4). RS can act as a bridge to liver transplantation, or enable liver resection when there is insufficient future liver remnant (FLR).

An established neoadjuvant procedure designed to increase FLR is portal vein embolization (PVE). The PVE-procedure enables lobar hypertrophy by an acute redirection of portal blood flow by administration of embolic agents to the portal supply of the diseased liver lobe. RS might prove to be an alternative to PVE as it provides hepatic tumour control and the presence of a partial or complete necrotic tumour may potentially result in a lowered risk of dissemination during surgical manipulation. Noted is that the induced contralateral hypertrophy by RS is often substantial enough to enable surgical resection (5).

In the recent decade RS is used as a neoadjuvant therapy concomitant with chemotherapy (FOLFOX, FOLFIRI) and monoclonal antibody therapy (e.g. bevacizumab, cetuximab) (6). Studies done with SIRT as a form of radiation segmentectomy on patients with mCRC are scarce, as the technique was first described in 2011 (7). This landmark study of 84 patients receiving RS showed

that the procedure is safe and efficacious with minimal exposure to healthy liver parenchyma, although only patients with primary HCC were included.

A preliminary study with thirteen patients with unresectable liver tumours included one case of mCRC that showed sufficient contralateral hypertrophy enabling surgical resection (8). Another retrospective study of 83 cases detailed 7 patients undergoing RS because of mCRC, with two of those patients suffering from recurrent liver metastases following previous resection. One right-lobe mCRC patient displayed dramatic hypertrophy of segments 2/3, making the patient eligible for surgical resection. At three years follow-up, this patient is free of liver disease (9). Four cases presented by Shah et al. included one patient that displayed complete pathological response without needing surgery at three-month follow-up (10). Another case study brought forward a patient who underwent RS while having unresectable and chemotherapy refractory tumours. After RS, serum CEA levels had decreased to 35.4 ng/mL (before second ^{90}Y -treatment: 295.1 ng/mL) showing partial response of the mCRC (11). The patient in this case report experienced no side effects from the RS-treatment with ^{90}Y microspheres. According to the literature, RS is generally well tolerated although pain and nausea are common post-RS (12). In patients with mCRC, background liver parenchyma is usually free of underlying disease, therefore liver dysfunction is rare in post-SIRT mCRC patients, unless most of the liver is replaced by tumour. With promising early results and evidence that RS can be a truly ablative technique, it is becoming part of standard practice at centres offering SIRT (12). These reports show that although RS is feasible in patients with mCRC, no prospective or larger comparative trials have been performed using Y-90 labelled microspheres.

The patient in our case study demonstrates that RS is capable of

complete tumour necrosis, even in the case of recurrent mCRC after previous microwave ablation, with no other suitable local treatment available.

Conclusions

Radiation segmentectomy with Y-90 labelled resin microspheres in case of relapsing colorectal liver metastasis after previous microwave ablation is feasible, well tolerated, and can result in good clinical outcome.

w.noordzij@umcg.nl ♦

References

- Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg.* 1984 May;199(5):502-8
- Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Apr;93(4):465-74
- Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of (90)Y microspheres in man: review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Dec;60(5):1552-63
- Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Ibrahim SM, Mulcahy MF, et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jun;16(6):1587-96
- Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmischer R, van Buskirk M, Stubbs P, et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology.* 2014 May;59(5):1864-73
- Raval M, Bande D, Pillai AK, Blaszkowsky LS, Ganguli S, Beg MS, et al. Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer. *Front Oncol.* 2014;4:120
- Riaz A, Gates VL, Atassi B, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jan;79(1):163-71
- Lewandowski RJ, Donahue L, Chokechanachaisakul A, Kulik L, Mouli S, Caicedo J, et al. (90)Y radiation lobectomy: Outcomes following surgical resection in patients with hepatic tumors and small future liver remnant volumes. *J Surg Oncol.* 2016 Jul;114(1):99-105
- Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, Memon K, Gates VL, Ryu RK, et al. Radiation lobectomy: time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol.* 2013 Nov;59(5):1029-36
- Shah JL, Zendejas-Ruiz IR, Thornton LM, Geller BS, Grajo JR, Collinsworth A, et al. Neoadjuvant transarterial radiation lobectomy for colorectal hepatic metastases: a small cohort analysis on safety, efficacy, and radiopathologic correlation. Vol. 8, *Journal of gastrointestinal oncology.* China; 2017. p. E43-51
- Siddiqi NH, Devlin PM. Radiation lobectomy-a minimally invasive treatment model for liver cancer: case report. *J Vasc Interv Radiol.* 2009 May;20(5):664-9
- Malhotra A, Liu DM, Talenfeld AD. Radiation Segmentectomy and Radiation Lobectomy: A Practical Review of Techniques. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019 Jun;22(2):49-57

Bijmilt als valkuil in PSMA PET/CT: casusbeschrijving en literatuuroverzicht

S.G.F. Erdkamp, MD¹; J.J. Reimerink, MD, PhD¹; S.M.A. Jansen, MD, PhD¹; S. Jap-A-Joe, MD¹; P.C. Baars, MD¹; F. Sivo, MD¹; R.A. Valdés Olmos MD, PhD^{1,2}

¹Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

²Afdeling Radiologie, Sectie Nucleaire Geneeskunde & Interventional Molecular Imaging Laboratory, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Casus

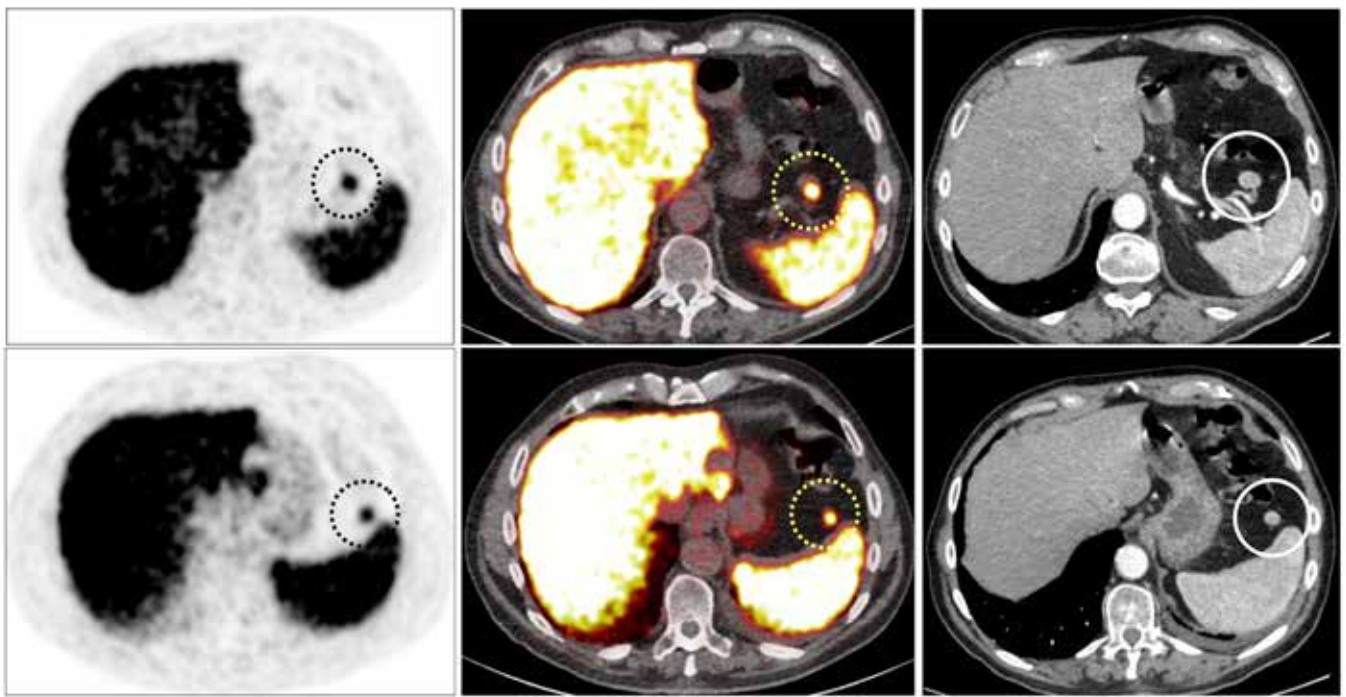
Een 81-jarige man werd verwezen voor een ¹⁸F-PSMA PET/CT scan ter stadiëring van een recent gediagnosticeerd hoog-risico prostaatcarcinoom (Gleason score 9). Naast de afwijking in de prostaat toonden 2 nodulaire laesies ventraal van de milt intense PSMA receptor expressie (SUVmax 7). Gezien de PSMA intensiteit werden de afwijkingen als suspect beschouwd, echter qua lokalisatie atypisch voor lymfogene metastasering (1).

Aanvullende diagnostiek middels CT met contrastmiddel toonde eenzelfde aankleuringspatroon van deze nodulaire laesies in zowel de arteriële als portoveneuze fase als de milt, hetgeen de diagnose voor een bijmilt bevestigd (figuur 1). Daarnaast toonde de diagnostische CT een verdachte massa in de rechter long die op de lage dosis CT van de PSMA PET/CT als nevenbevinding werd gezien. Onder de verdenking van primaire longmaligniteit werd vervolgens een ¹⁸F-FDG PET-CT scan verricht. De

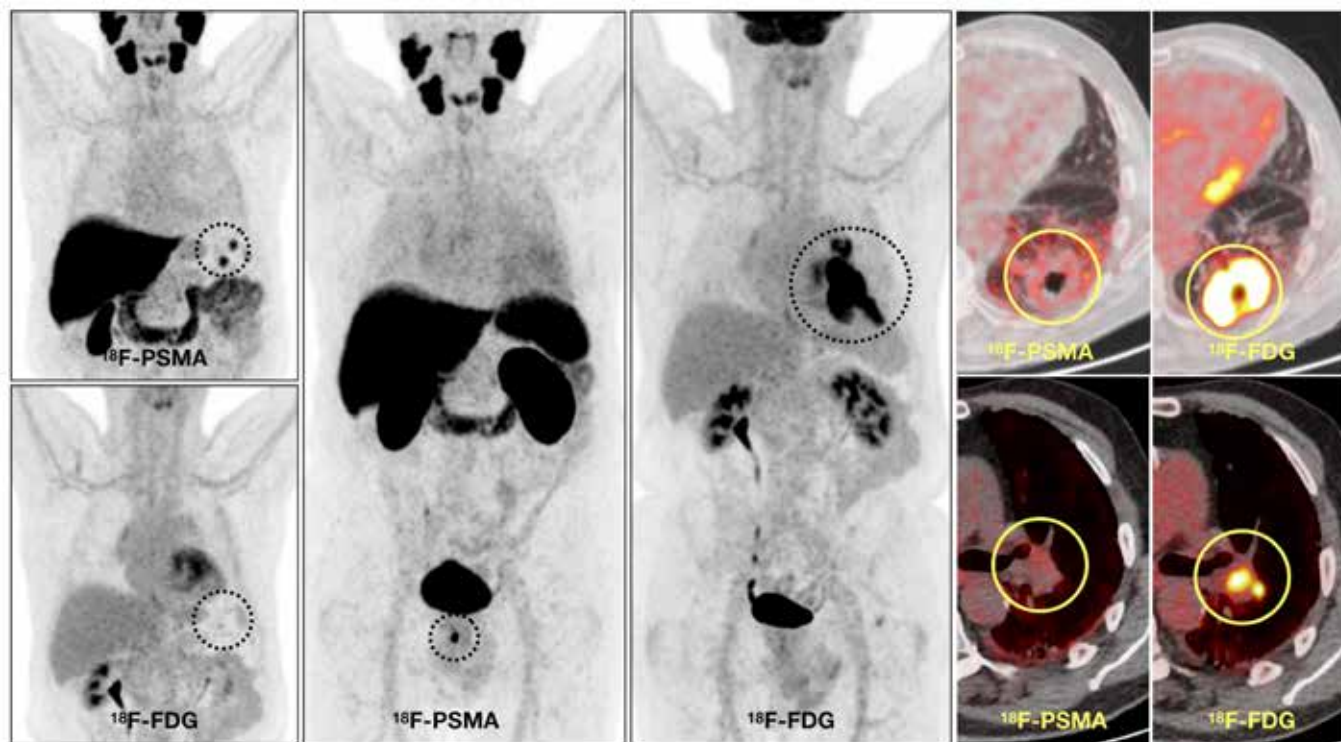
laesies ventraal van de milt lieten geen FDG opname zien (figuur 2). Een CT-geleide biopsie van het tumorproces in de linker long toonde een niet-kleincellig longcarcinoom. Vervolgens werden hilaire lymfekliermetastasen aangetoond bij punctie door middel van endo-echografie bronchoscopie (EBUS).

Discussie en overzicht valkuilen in PSMA PET/CT

Er wordt een progressief gebruik gezien van de PSMA PET/CT als



Figuur 1. Transaxiale PET (linker kolom) en gefuseerde PET/CT (midden kolom) tonen intense ¹⁸F-PSMA receptor expressie in de twee nodulaire afwijkingen ventraal van de milt (gestippelde cirkels). Deze noduli tonen op de diagnostische CT (rechter kolom) in meerdere fasen hetzelfde aankleuringspatroon (solide cirkels) als de milt.



Figuur 2. Partiële PET maximum intensiteitsprojecties (eerste kolom) tonen intense ^{18}F -PSMA activiteit en vrijwel geen opname van ^{18}F -FDG in de twee bijmilt links boven in abdomen (gestippelde cirkels). PET maximum intensiteitsprojecties van het lichaam laten ^{18}F -PSMA binding (tweede kolom) in de primaire prostaatlaesie (gestippelde cirkel) zien, maar niet in het tumorproces van de linker long; daarentegen is de ^{18}F -FDG opname in het niet-kleincellige longcarcinoom links zeer intens (derde kolom). Dit is ook te zien op de transaxiale PET/CT beelden (laatste twee kolommen) die uitsluitend ^{18}F -FDG opname in zowel de primaire tumor als in een tweetal lymfekliermetastasen van de rechter longhilus laten zien (solide cirkels).

diagnostische modaliteit in de (her) stadiëring van het prostaatacarcinoom. Met het toenemende gebruik van de PSMA PET/CT scan moeten klinici zich bewust zijn van de potentiële valkuilen van deze modaliteit. Stadiëring van de ziekte op basis van de PSMA PET/CT bevindingen heeft grote invloed op de besluitvorming van de uroloog en derhalve op de therapeutische consequenties (2, 3, 4). Vanwege PSMA receptor expressie in de milt wordt in de regel fysiologische opname van de tracer in dit orgaan gezien. Zoals eerder beschreven in de literatuur (5) verklaart dit ook de expressie van PSMA receptor in de bijmilt van de huidige casus. Naast de bijmilt kunnen diverse andere organen PSMA receptor expressie tonen en zo een valkuil vormen tijdens diagnostiek

middels PSMA PET/CT¹. Een overzicht van de valkuilen zoals beschreven in de literatuur wordt hieronder gegeven (5-15).

Skelet

Een van de voorkeurslokalisaties van afstandsmetastasen van het prostaatacarcinoom is het skelet. Het is daarom van belang onderscheid te maken tussen een goedaardige botaandoening en metastasen. Paget is een benigne botaandoening die veel voorkomt in de patiëntenpopulatie met prostaatacarcinoom (mannen van oudere leeftijd). Morfologische kenmerken van Paget zijn sclerose, trabecularisatie en corticale verdikking. Door de osteoblastische reactie, de neovasculatuur en/of

de hyperemie, kan er verhoogde PSMA receptor expressie worden gezien in Paget lokalisaties. De intensiteit van de PSMA receptor expressie in de Paget lokalisaties is echter lager dan de intensiteit van sclerotische botmetastasen van een prostaatacarcinoom (6). Een andere *mimicker* van een botmetastase bij patiënten met een prostaatacarcinoom is fibreuze dysplasie. De Coster et al. beschreven een casus met focale PSMA activiteit in een van de ribben bij een patiënt met een prostaatacarcinoom. Aanvullende MRI toonde benigne kenmerken van de focale afwijking in de rib en de skeletscintigrafie was negatief. Na resectie van deze rib bleek de laesie te berusten op fibreuze dysplasie (7). Indien hyperemie als onderliggende

oorzaak voor focaal verhoogde PSMA receptor expressie wordt beschouwd, dan zou PSMA receptor expressie hypothetisch ook zichtbaar kunnen zijn bij consoliderende fracturen en infecties (8).

Ganglia

Lymfogene metastasen van een prostaatcarcinoom worden vaak iliacaal of para-aortaal gezien. In dit gebied liggen ook de sympathische zenuwbanen. Ganglia zijn locaties met geclusterde zenuwcellen en fungeren als verbindingpunten van de sympatische zenuwbanen. Deze ganglia bevinden zich onder andere cervicaal, coeliacaal (rondom de truncus coeliacus) en sacraal. Coeliacale ganglia komen het meest voor, gevolgd door cervicaal en sacraal (9, 10).

Door de PSMA receptor expressie van ganglia kunnen deze ten onrechte geïnterpreteerd worden als niet-regionale lymfekliermetastasen. Accurate anatomische en morfologische analyse van ganglia gecombineerd met de mate van PSMA receptor expressie dient gebruikt te worden ter differentiatie. Lymfekliermetastasen tonen een hogere PSMA receptor expressie dan ganglia. Daarnaast is het morfologische aspect van een ganglion bandvormig in tegenstelling tot het nodulaire aspect van een lymfekliermetastase.

Solide tumoren anders dan prostaatcarcinoom

PSMA receptor expressie wordt niet gezien in de endotheelcellen van de vasculatuur van gezond weefsel (11). Echter, immunohistochemische studies hebben aangetoond dat endotheelcellen in de neovasculatuur van solide tumoren wel degelijk PSMA receptor expressie kunnen vertonen. PSMA receptor expressie is in de literatuur beschreven voor solide tumoren zoals het niercelcarcinoom (12), het hepatocellulair carcinoom (13) en het mammacarcinoom (14) evenals het bijnieradenoom (15). Door de toename van het aantal verrichte PSMA PET/CT onderzoeken, worden er meer casus met valkuilen opgemerkt. Derhalve is herkenning van deze valkuilen van belang voor accurate interpretatie. Een samenvatting van veel voorkomende valkuilen bij PSMA PET/CT is weergegeven in tabel 1.

s.g.f.erdkamp@olvg.nl ♦

Referenties

1. Reimerink JJ, Jansen SMA, Baars PC et al. PSMA-PET/CT bevindingen bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom in de licht van de TNM-classificatie. Tijdschr Nucl Geneesk 2019;41:2211-5
2. Sheikhabaei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M et al. Pearls and

Abstract

Erdkamp SGF, Reimerink JJ, Jansen SMA, Jap-A-Joe S, Baars PC, Sivo F, Valdés Olmos RA. Accessory spleen as pitfall in PSMA PET/CT: case report and literature review.

A case showing PSMA receptor expression in two accessory spleens mimicking lymph node metastases is reported. A patient was referred for ^{18}F -PSMA PET/CT in the context of staging due to histologically confirmed high-risk prostate cancer. Accessory spleens were confirmed on enhanced CT scan. Besides this finding, a tumour resulting in a non-small cell carcinoma was detected in the left lung. The second malignancy, which did not show PSMA expression, was FDG-avid on subsequent ^{18}F -FDG PET/CT. As well as the accessory spleen, we discuss other PSMA-related pitfalls reported in the literature.

Tabel 1. Samenvatting PSMA valkuilen in PET/CT

samenvatting PSMA valkuilen in PET/CT	
skelet	paget, fibreuze dysplasie, (consoliderende) fractuur
zenuwstelsel	ganglion, meningeoom, schwannoom
maligniteiten	niercelcarcinoom, hepatocellulair carcinoom, mammacarcinoom, maligne lymfoom, schildklierkarcinoom
overig	granulomateuze ziekte (zoals actieve sarcoïdose), bijmilt, bijnieradenoom, hemangioom

- pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:2117-36
3. Hofman M, Hicks R, Maurer T, Eiber M et al. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. Radiographics 2018;38:200-17
4. Shakespeare T. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. Radiation Oncology 2015;10:233
5. Ron Y, Kesler M, Lerman H, Even-Sapir E. Abdominal splenosis mimicking peritoneal spread of prostate adenocarcinoma in ^{68}Ga -PSMA PET/CT - A case report. Ann Clin Case Rep 2018;3:1520

6. Rowe S, Deville C, Paller C et al. Uptake of [18F]DCFPYL in Paget's Disease of Bone, an Important Potential Pitfall in the Clinical Interpretation of PSMA PET Studies. *Tomography* 2015;1:81-4
7. De Coster L, Sciort R, Everaerts W et al. Fibrous Dysplasia mimicking bone metastasis on 68Ga-PSMA PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1607-8
8. Gykiere P, Goethals L, Everaert H et al. Healing sacral fracture masquerading as metastatic bone disease on a 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 2016;41:e346-7
9. Krohn T, Verburg F, Pufe T et al. [68Ga] PSMA/HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practise. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2015);42:210-4
10. Rischpler C, Beck T, Okamoto S et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC uptake in Cervical, Celiac, and Sacral Ganglia as an important pitfall in Prostate Cancer PET imaging. *J Nucl Med* 2018;59:1406-11
11. Chang S, O'Keefe D, Bacich D et al. Prostate-specific Membrane Antigen Is Produced in Tumor-associated Neovasculature. *Clin Cancer Res* 1999;5:2674-81
12. Demirci E, Ocak M, Kabasakal L et al. (68)Ga-PSMA PET/CT imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1461-2
13. Sasikumar A, Joy A, Nanabala R et al. 68Ga-PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:795-6
14. Sathekge M, Lengana T, Modiselle M et al. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:689-94
15. Law WP, Fiumara F, Fong W et al. Gallium-68 PSMA uptake in adrenal adenoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016;60:514-7



VERKORTE BIJSLUITER VIZAMYL 400 MBq/ml oplossing voor injectie
Voor volledig informatieve raadpleging de samenvatting van de productinformatie (SPC).
Verdere informatie op www.gehealthcare.com

SAMENVATTING

Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq Flutemetamol (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 radiofarmacoon geïndiceerd voor het positronenemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β -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 (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 beoefenaars van scans die getraind zijn in de interpretatie van PET-scans met Flutemetamol (F). Een recente geografeerde 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 grijs stof en over de grens van witte en grijs stof op de PET-scan (zie rubriek 4.4 Interpretatie van VIZAMYL-beelden). **Doosering**
De aanbevolen activiteit voor een volwassen is 185 MBq Flutemetamol (F). Het injectievolumen 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 multidoseringgebruik. Het mag niet worden verdund. **Gebruiksaanwijzing** 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 radiofarmacoon 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. **Nieuw leveringsformaat:** Bij deze patiënten moet de baten/risico-verhouding zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Flutemetamol (F) wordt grotendeels langzaam heparotillair weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden**
Interpretatie van VIZAMYL-beelden moet worden ondersteund door getrainde beoefenaars van PET-scans met Flutemetamol (F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β -amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β -amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff, Rainbow- of spectrumkruisenschaal. De beoefenaar dient de corticale grijs-stof-signalintensiteit te vergelijken met de maximale witte-stofsignalintensiteit. De beelden dienen op systematische wijze te worden bekeken. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijs stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof.

Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijs 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. **Gebruiksaanwijzing** Het gebruik van VIZAMYL is alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afwijking van neuritische plaques in grijs stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementiële ziekten van Alzheimer, maar ook Lewy-body-dementie en Parkinson-dementie. **Gebruiksaanwijzing** Na de procedure, naauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. **Specifieke waarschuwingen:** Dit radiofarmacoon bevat 17 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

Radiofarmacoon voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel. ATC code: V09AX04.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

AFLEVERSTATUS

Geneesmiddel op medisch voorschrift (EU).

NUMMER VAN DE VERGUNNING

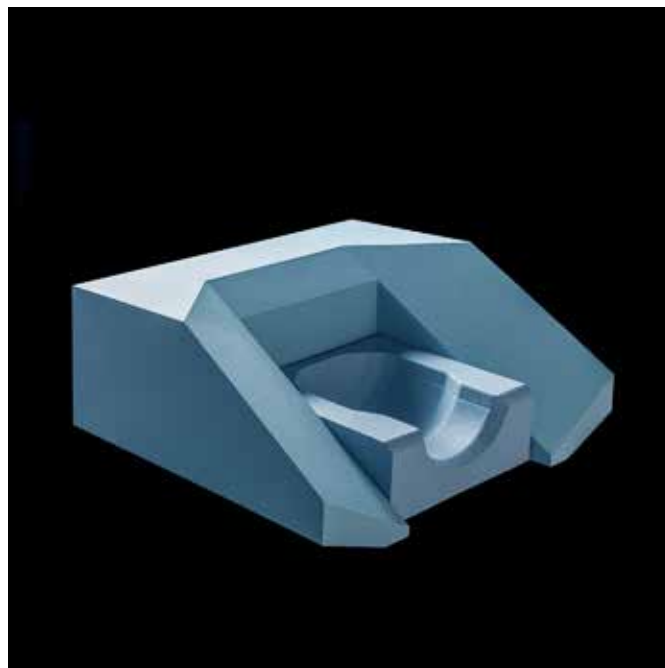
EU/1/12/0494/000, EU/1/14/9494/000

DATUM

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

Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermeende bijwerkingen te melden via:
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb,
website: www.lareb.nl.
Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.



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

**FOR
MED**

GE Healthcare BV.
Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven
www.gehealthcare.com

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

24 mei 2019

Wetenschappelijke vergadering NVNG: Kunstmatige intelligentie in de kijker

Onder grote belangstelling vond de wetenschappelijke voorjaarsbijeenkomst van de NVNG op 24 mei jl. in het Gelre ziekenhuis te Apeldoorn plaats. Het thema van het programma was "Artificial Intelligence (AI)" met diverse gastsprekers. In het ochtendgedeelte bracht Dr. Els Maeckelberghe (UMCG/Rijksuniversiteit Groningen) de ethische aspecten op de voorgrond en discussieerde Prof. Dr. Bram van Ginneken (Radboudumc Nijmegen) de vakinhoudelijke facetten van AI. Vervolgens gaf Drs. Joost Huiskens een overzicht van innovatieve applicaties in de medische wereld. Na een tweede lezing van Prof. Dr. van Ginneken met specifieke voorbeelden van AI discussieerde Prof. Dr. Jan Pruim (UMCG/Rijksuniversiteit Groningen) aspecten betreffende de toekomst voor AI in de nucleaire geneeskunde.

In het middagprogramma gaven Peter van Loon (GE Healthcare), José Strijbos (Philips) en Antonis Kalemis (Siemens) de AI visie van een aantal bedrijven. Met de vrije inzendingen van Wyanne Noortman (LUMC Leiden/Universiteit Twente), Elisabeth Pfaehler (UMCG Groningen), Maaïke Dotinga (Isala Zwolle/Universiteit Twente), Eveline van der Stadt (VUmc Amsterdam), Bastiaan Privé (RadboudUMC Nijmegen), Daphne Lobeek (RadboudUMC Nijmegen) en Hendrikus Boersma (UMCG Groningen) gevolgd door een toetsing werd het symposium afgesloten.

Samenvattingen
vrije inzendingen
middagprogramma

Supervised and unsupervised radiomics feature selection in small datasets

W.A. Noortman^{1,2,3}, D. Vriens¹, C.H. Slump², J.J. Goeman⁴, C. Fortpied⁵, Y. Liu⁵, L.F. De Geus-Oei^{1,3}, F.H.P. van Velden¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine. ²Department of Pathology, Radboud University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen. ³Human Molecular Genetics, de Duve Institute, University of Louvain, Brussels. ⁴Center for Vascular Anomalies, Division of Plastic Surgery, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels. ⁵Department of Imaging Chemistry and Biology, School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences, King's College London, King's Health Partners, St Thomas' Hospital, London

Introduction

To avoid false-detection, radiomics, i.e. extraction of many quantitative imaging features, often requires a large patient cohort. Features selection methods are essential to improve the generalisation performance of a prediction model. This study compares methods for supervised and unsupervised feature reduction on a small dataset.

Methods

¹⁸F-FDG PET/CTs of 23 patients with head and neck squamous cell carcinoma, treated with two weeks of neoadjuvant afatinib, were analysed. Tumours were delineated semi-automatically and 81 radiomics features were extracted. For unsupervised feature selection, highly correlating ($r > 0.9$) features



Gastsprekers van het ochtendprogramma: van links naar rechts, Dr. Els Maeckelberghe, Prof. Dr. Bram van Ginneken, Drs. Joost Huiskens en Prof. Dr. Jan Pruim.

were grouped and from each group one representative feature was selected for principal component analysis (PCA). In parallel, supervised feature selection was performed with ridge regression for all 81 radiomics features. Outcome measures for supervised selection were overall survival (OS) and treatment response (TR) to afatinib, according to RECIST measured on MRI.

Results

Twenty-nine groups of highly-correlating features were identified. The resulting PCA matrix was not positive definite, indicating an insufficient number of subjects. Ridge regression shrank the regression coefficients of all features for OS and TR to values approximating zero, implying it was not possible to fit a model. This might be due to a small number of subjects compared to the number of features.

Conclusion

Both supervised and unsupervised feature selection approaches require a larger number of subjects. To increase the number of subjects to further explore optimal dimensionality reduction in radiomics features selection similar datasets will be combined. This emphasizes the importance to harmonize PET/CT performances for radiomics for various systems.

w.a.noortman@lumc.nl

Experimental multicentre and multivendor evaluation of PET radiomics features performance using 3D printed phantom inserts

E. Pfaehler¹, J. van Sluis¹, B.B.J. Merema², P. van Ooijen³, R.C.M. Berendsen⁴, F.H.P. van Velden⁵ and R. Boellaard^{1,6}

¹Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Medical

Imaging Centre, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen. ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University Medical Centre Groningen, Groningen. ³Department of Radiology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen. ⁴Department of Medical Physics, Zuyderland Medical Centre, Heerlen. ⁵Department of Radiology, Section of Nuclear Medicine, Leiden University Medical Centre, Leiden. ⁶Department of Radiology & Nuclear Medicine, VU University Medical Centre, Amsterdam

Background

The sensitivity of radiomics features to several confounding factors, such as image reconstruction settings, makes clinical use challenging. Radiomics features that can be used in a clinical setting have to be comparable across institutions. In order to investigate the impact of harmonized image reconstructions on feature consistency, a multicenter phantom study was performed using 3D printed phantom inserts reflecting realistic tumour shapes and heterogeneity uptakes.

Methods

Tumours extracted from real PET/CT scans of patients with Non-Small Cell Lung Cancer served as model for three dimensionally printed phantom inserts. Different heterogeneity patterns were produced by printing separate compartments that can be filled with different activity solutions. The inserts were placed in the NEMA image quality phantom and scanned various times. First, a list-mode scan was acquired and five statistically equal replications were reconstructed. Secondly, the phantom was scanned four times on the same scanner. Thirdly, the phantom was scanned on six different PET/CT systems. All images were reconstructed using

EARL criteria as well as the locally preferred parameters. The EARL-compliant reconstructions were performed without (EARL1) or with (EARL2) point-spread function (PSF). Images were analyzed with and without resampling to 2 mm cubic voxels. Images were discretised with a fixed bin width (FBW) of 0.25 and a fixed bin number (FBN) of 64 bins. The intraclass correlation coefficient (ICC) of each scan setup was calculated and compared across reconstruction settings. An ICC above 0.75 was regarded as high.

Results

The percentage of features yielding a high ICC was the largest for the statistically equal replicates (70%-91% for FBN, 90%-96% for FBW discretisation). For the scans acquired on the same system, the percentage decreased, but the majority of features still resulted in a high ICC (FBN: 52%-63%, FBW: 75%-85%). The percentage of features yielding a high ICC decreased more in the multicenter setting. In this case, the percentage of features yielding a high ICC was larger for images reconstructed with (harmonizing) EARL-compliant reconstructions: e.g. 40% for EARL1, 60% for EARL2 vs. 21% for the clinically-preferred setting for FBW discretisation. When discretised with FBW and resampled to isotropic voxels, this benefit was more pronounced.

Conclusion

EARL-compliant reconstructions harmonize a wide range of radiomics features. FBW discretisation and sampling to isotropic voxels, pronounces the benefits of EARL-compliant reconstructions.

e.a.g.pfaehler@umcg.nl

Machine learning-based interpretation of I-123-FP-CIT striatal uptake ratios allows high-accuracy detection of Parkinson's Disease

M. Dotinga^{1,3}, J.D. van Dijk¹, B.N. Vendel¹, C.H. Slump³, J.A. van Dalen²

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Medical Physics, Isala, Zwolle, and ³MIRA: Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, University of Twente, Enschede

Introduction

Dopamine transporter SPECT imaging (I-123-FP-CIT) allows for visualisation of dysfunction of the dopaminergic system, which is characteristic of Parkinson's Disease (PD). Interpretation based on visual assessment and semi-quantitative analysis imposes limitations as the latter requires a site-specific reference database that is often not available. Our aim was to develop and validate a machine learning (ML)-based interpretation of these I-123-FP-CIT scans to discriminate Parkinson's Disease (PD) from non-PD.

Methods

We retrospectively included 130 consecutive patients that underwent I-123-FP-CIT SPECT imaging (Discovery D670, GE Healthcare) and had a clinically confirmed diagnosis. Patients were labelled as either having PD or non-PD and divided into a training set (58 PD, 32 non-PD) and validation set (25 PD, 15 non-PD) using stratified random sampling. The training set was used to build a linear support vector machine (SVM) classifier using I-123-FP-CIT striatal uptake ratios, age and gender as input features. Subsequently, the derived SVM model was tested on the validation set and its prediction performance was compared to that of an expert nuclear medicine physician who scored the I-123-FP-CIT scans as either PD or non-PD.



Wyanne Noortman, Maaïke Dotinga en Elisabeth Pfaehler tijdens de discussie van hun vrije inzendingen

Results

Accuracy, sensitivity and specificity of visual assessment of PD were 87.5%, 92.0% and 80.0%, respectively. A comparable prediction performance was found when using the SVM model, obtaining an accuracy of 95.0%, sensitivity of 96.0% and specificity of 93.3% ($p > 0.24$).

Conclusion

ML-based interpretation of I-123-FP-CIT scans results in accurate discrimination of PD from non-PD similar to standard visual assessment, thereby encouraging implementation of this SVM model as diagnostic aid in clinical practice.

m.dotinga@isala.nl

Quantification of [¹⁸F]afatinib tumor uptake using PET/CT in EGFR mutated advanced NSCLC patients

E.A. van de Stadt¹, M.M. Yaqub², A.A. Lammertsma², A.J. Poot², R.C. Schuit², I. Bahce¹, E.F. Smit^{1,3}, N.H. Hendrikse^{2,4}

¹Department of Pulmonology,

Amsterdam UMC location VUmc

²Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC location VUmc

³Department of Thoracic Oncology, Netherlands Cancer Institute

⁴Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Amsterdam UMC location VUmc

Introduction

Presence of an activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in NSCLC tumour DNA greatly increases treatment response when treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). Afatinib, a 2nd-generation TKI, has shown efficacy in common and uncommon mutations (EGFR com+, EGFR uncom+). Using PET-scans with radiolabelled ([¹⁸F]-) afatinib we aimed to improve identification of patients who will benefit from afatinib-therapy. We aimed to find the optimal pharmacokinetic model for quantification of [¹⁸F]-afatinib uptake and to assess differences in tracer uptake between wild type (WT), EGFR com+, and EGFR uncom+ tumours.

Methods

Eight patients were included: 3 WT, 3 EGFR com+, 2 EGFR uncom+. First, 20-minute, dynamic 370 ± 37 MBq [¹⁵O]H₂O PET-scans were performed. After injecting 342 ± 24 MBq [¹⁸F]afatinib, 60 to 90-minute dynamic PET-scans were performed. Single-tissue (1T2K), 2-tissue-irreversible (2T3K) and -reversible (2T4K) plasma and image-derived input function (IDIF) input models were used.

Results

Nineteen tumours were analyzed (9 WT, 5 EGFR com+, 5 EGFR uncom+). Tumour kinetics were best described using the 2T3K model for metabolite-corrected plasma input and IDIF (Akaike 37% and 42%). Difference in Ki was significant between WT and EGFR com+ (plasma: p= 0.004, IDIF: p=0.002), WT and EGFR uncom+ (plasma: p=0.003, IDIF: p=0.0009) and WT and all EGFR mutations combined (plasma: p=0.0012, IDIF: p=0.005).

Conclusion

The preferred pharmacokinetic model was the 2T3K model for plasma and IDIF input. Using this model, [¹⁸F]afatinib uptake in tumours has great potential to differentiate between patient groups.

e.vandestadt@vumc.nl

Lutetium-177 PSMA-617 in low-volume hormone sensitive metastatic prostate cancer, a prospective pilot study

B.M. Privé¹, C.H.J. Muselaers², S. Peters¹, P. Zamecnik¹, M. Janssen¹, M. Gotthardt¹, W.R. Gerritsen³, T.W.J. Scheenen¹, M.W. Konijnenberg⁴, J.F. Verzijlbergen¹, D.M. Somford⁵, I.M. van Oort², S. Heskamp¹, J.O. Barents¹, J.A. Witjes², J. Nagarah¹

¹Department of Radiology & Nuclear

Medicine Radboudumc, Nijmegen

²Department of Urology Radboudumc, Nijmegen

³Department of Medical Oncology Radboudumc, Nijmegen

⁴Department of Radiology & Nuclear Medicine ErasmusMC, Rotterdam

⁵Department of Urology Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen

Introduction

[¹⁷⁷Lu]-PSMA-617-radioligandtherapy (RLT) is a promising treatment for castration resistant prostate cancer. Based on the mode of action, patients in the hormone sensitive (HS) stage could potentially benefit too. We aimed to investigate the toxicity, dosimetry and treatment response of Lu-PSMA-RLT in this early stage.

Materials and Methods

In this prospective pilot study (NCT03828838), 10 patients with oligometastatic HS-PCa and PSA doubling time <6 months will receive two cycles of Lu-PSMA (3+3-6 GBq). Patients will receive dosimetry after both cycles. Based on the dosimetry results of the 1st cycle, the second injection will be adapted to 3-6 GBq. All patients will receive PSMA-PET/CT and nano MRI at predefined time points. After both cycles, patients are monitored weekly for adverse events (AE) and blood analysis (haematology, chemistry and PSA).

Results

Currently 4 patients have been included. The number of metastases at baseline ranged from 1-10 and PSA from 0.43-20 µg/l. All patients received 3+6 GBq. After 3 months follow-up, none of the patients reported xerostomia. There were also no significant changes on the EORTC-QLQ-C30 questionnaire. No high grade AE were observed. Patient 1, 2, 3 and patient 4 had a PSA response of respectively -56%, +15%, -55% and +30% 12 weeks after cycle 2. Patient 1 had a complete response on both

PSMA-PET/CT and MRI 12 weeks after cycle 2. At time of submission, dosimetry is being finalized.

Conclusion

Lu-PSMA-RLT appears to be safe in HS-PCa. All patients responded to Lu-PSMA; one showed radiological complete remission. RLT has the potential to become a new salvage option next to surgery or radiotherapy.

bastiaan.prive@radboudumc.nl

PET/CT imaging of angiogenesis with [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-(RGD)2 in patients with arterio-venous malformations: a proof-of-concept study

D. Lobeek¹, F.C.M. Bouwman¹, E.H.J.G. Aarntzen¹, J.D.M. Molkenboer-Kuenen¹, U.E. Flucke², H-L. Nguyen³, M. Vikkula^{3,4}, L.M. Boon^{3,4}, W. Klein¹, P. Laverman¹, W.J.G. Oyen¹, O.C. Boerman¹, S.Y.A. Terry⁵, L.J. SchultzeKool¹, M. Rijpkema¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine. ²Department of Pathology, Radboud University Medical Centre Nijmegen, Nijmegen. ³Human Molecular Genetics, de Duve Institute, University of Louvain, Brussels. ⁴Center for Vascular Anomalies, Division of Plastic Surgery, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels. ⁵Department of Imaging Chemistry and Biology, School of Biomedical Engineering & Imaging Sciences, King's College London, King's Health Partners, St Thomas' Hospital, London

Introduction

Angiogenesis is key in the progression of arterio-venous malformations (AVMs). It results in the breakdown of vessel walls and subsequent enlargement of the AVM. Currently, new treatments of AVM lesions using angiogenesis inhibitors are being

investigated, but lack of good imaging tools hinders adequate assessment of therapy response. Non-invasive imaging of angiogenesis with gallium-68-labeled arginine-glycine-aspartate tripeptide sequence (RGD) peptides - targeting activated $\alpha_v\beta_3$ integrins on endothelial cells of newly formed blood vessels - may provide insight in the angiogenic and hemodynamic behaviour of AVMs. Here, we demonstrate that [^{68}Ga]Ga-DOTA-(RGD)₂ PET/CT imaging can be used to assess angiogenesis in patients with an AVM.

Methods

Tracer uptake was determined in ten patients diagnosed with a peripheral AVM who were scheduled for embolisation treatment. PET/CT images were acquired 60 minutes after intravenous injection of [^{68}Ga]Ga-DOTA-(RGD)₂ (mean dose 207 ± 5 MBq). Tracer uptake in AVM, blood-pool, and muscle were quantified as peak Standardized Uptake Values (SUV_{peak}).

Results

Nine patients received multiple embolisations before [^{68}Ga]Ga-DOTA-(RGD)₂ PET/CT imaging; one patient had not received any treatment yet. [^{68}Ga]Ga-DOTA-(RGD)₂ PET/CT imaging was feasible in all patients, with enhanced tracer uptake in AVM lesions (mean $\text{SUV}_{\text{peak}} 2.2 \pm 0.9$) compared to (surrounding) normal tissue (lesion/blood and lesion/muscle ratios were 3.5 ± 2.2 and 4.6 ± 2.8 , respectively).

Conclusion

This proof-of-concept study showed increased tracer uptake in AVMs compared to normal tissue, suggesting locally increased $\alpha_v\beta_3$ integrin expression. Further studies will be conducted to explore the potential of [^{68}Ga]Ga-DOTA-(RGD)₂ PET/CT as an imaging tool to further characterize AVM lesions and to explore the potential for assessment of response to (anti-angiogenic) treatment.

daphne.lobEEK@radboudumc.nl

Bevacizumab-800CW: Ex vivo fluorescence imaging of angiogenesis in (non-) culprit human carotid atherosclerotic plaques

L.A. Huisman^{1,2}, P.J. Steinkamp¹, J.L. Hillebrands³, C.J.A.M. Zeebregts¹, M.D. Linssen^{2,4}, R.H.J.A. Slart^{5,6}, G.M. van Dam^{1,7}, H.H. Boersma^{2,5}

¹Department of Surgery,

²Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology,

³Department of Pathology and Medical Biology, Division of Pathology,

⁴Department of Gastroenterology and Hepatology and

⁵Medical Imaging Centre, Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University of Groningen, University Medical Centre Groningen

⁶Department of Biomedical Photonic Imaging, TechMed Centre, University of Twente, Enschede

⁷Department of Surgery, Nuclear

Medicine and Molecular Imaging and Intensive Care, University of Groningen, University Medical Centre Groningen

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is assumed to play a crucial role in the development and rupture of vulnerable plaques in the atherosclerotic process. We used a VEGF A targeted fluorescent antibody (bevacizumab-IRDye800CW [bevacizumab-800CW]) to image and visualize the distribution of VEGF-A ex vivo in (non-)culprit carotid plaques. Freshly endarterectomised human plaques were incubated ex vivo for 1 hour in bevacizumab-800CW. Subsequent NIRF imaging showed a significantly higher fluorescent signal in the culprit plaques compared to non-culprit plaques ($p = 0.001$). Cross-correlation with VEGF A immunohistochemistry showed co-localization of VEGF-A over-expression in 91% of the fluorescent culprit plaques, while no VEGF-A expression was found in the non-culprit plaques ($p < 0.0001$). Ex vivo near-infrared fluorescence (NIRF) imaging by incubation with bevacizumab-800CW is able to visualize VEGF-A overexpression in culprit atherosclerotic plaques, which is co-localized with CD34, a marker for angiogenesis.

h.h.boersma@umcg.nl ♦

Sfeerimpressie BELNUC symposium te Luik, 10-12 mei 2019

Afgelopen voorjaar organiseerde onze zustervereniging uit België haar 19e tweejaarlijkse BELNUC symposium. Locatie was het Palais des Congrès de Liège op een eiland in de Maas in het centrum van Luik. Het symposium was goed bezocht en had een hoogwaardig programma. Op het podium drie Nederlanders, namelijk Marnix Lam (UMC Utrecht), Dennis Schaart (TU Delft) en Marcel Stokkel (AvL Amsterdam).

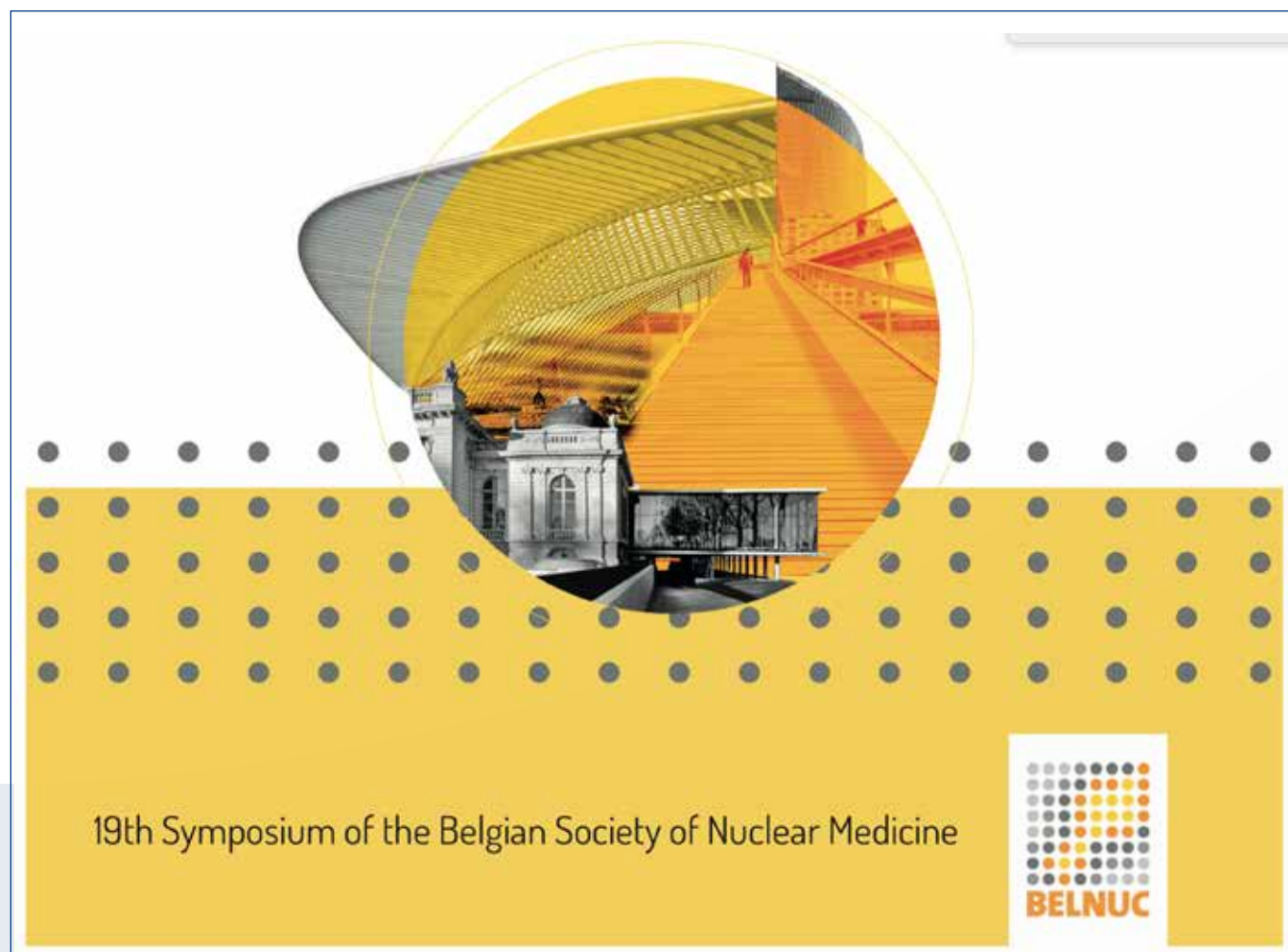
Uiteraard hadden onze zuiderburen ook aandacht voor de inwendige mens met een schitterend Gala Diner in het voormalige klooster te Seraing. Wij Hollanders omschrijven Belgische culinaire rijkdom graag als Bourgondisch, maar Karel de Stoute heeft Luik verwoest in 1468 en pas na zijn dood in 1477 mocht de stad herbouwd worden, dus heel populair zullen de Bourgondiërs er niet geweest zijn. De maaltijd was er niet

minder om.

De tweeëneenhalve dag waren rijk gevuld en hopelijk wordt het symposium in 2021 net zo mooi. Verdere informatie over BELNUC is te vinden op: <http://belnuc.be>

Jasper Emmering, redactie TvNG

jasper.emmering@me.com ♦



Logo Belnuc (symposium 2019).



Voormalig cisterciënzerabdij van Val-Saint-Lambert te Seraing, locatie van het gala diner.



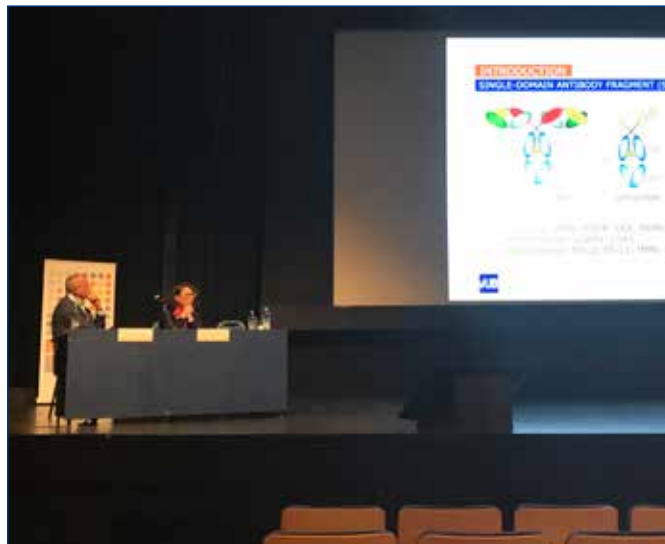
Groepsfoto.



Palais des Congrès de Liège, locatie van het symposium.



Marnix Lam (UMC Utrecht)..



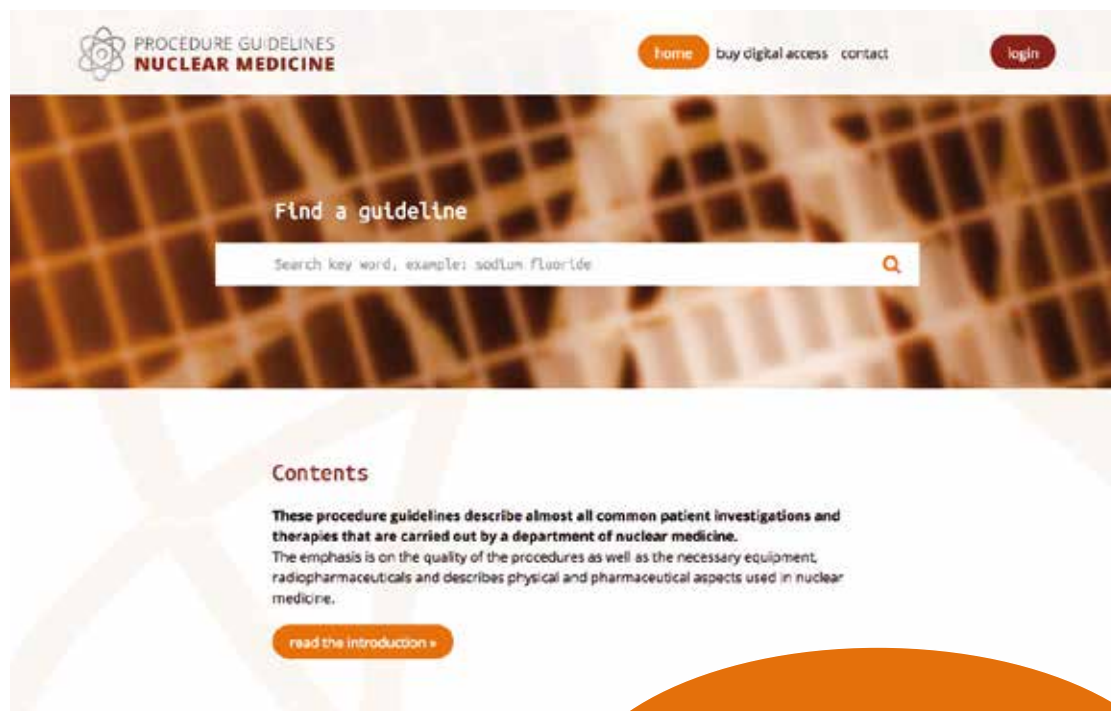
Marcel Stokkel (AvL Amsterdam).



Logo BELNUC (symposium 2019, klein).

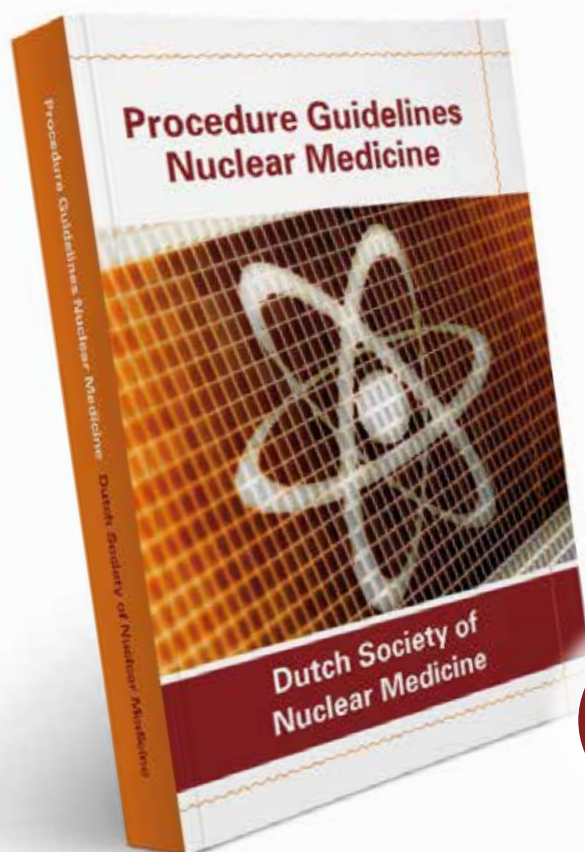


Logo BELNUC (vereniging).



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)

Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp

Rachèl Hezemans, MD; Frits Smit, MD; Sandra de Boer, MD; Lenka Pereira Arias-Bouda, MD, PhD

Het is 8:30, als op de afdeling nucleaire geneeskunde in Leiderdorp het vertrouwde geluid van rijdende wielen van een racefiets en het getik van fietsschoenen klinkt. De nucleair geneeskundige Frits Smit, in fietskleding, groet eenieder en start de afdeling verder op met de Bezzera (zeg maar de Porsche onder de koffiezetapparaten). Aan goede koffie wordt hier niet getornd. Of dit ook gold voor zijn voorganger, Datus Voorhorst, weten we niet, maar de hang naar goede kwaliteit is mogelijk een overeenkomst; deze afdeling rolde als een van de eerste Nederlandse ziekenhuizen een ELscint SPECT naar binnen. Datus Voorhorst was de eerste nucleair geneeskundige in het toen nog St Elisabeth ziekenhuis. Dit ziekenhuis stamde uit 1892 en huisde aanvankelijk op de Hooigracht in Leiden. In 1990 fuseerde het Rijnnoord ziekenhuis in Alphen aan den Rijn met het St Elisabeth ziekenhuis. Na de fusie gingen de locaties Leiderdorp en Alphen aan den Rijn verder onder de naam Rijnland ziekenhuis. Vanaf dat moment groeide het aantal onderzoeken op de afdeling nucleaire geneeskunde gestaag en kwam in 2001 Sandra de Boer als tweede nucleair geneeskundige op de afdeling werken. Zij had haar opleiding in het AMC afgerond samen met Frits Smit. Het was geen toeval dat in 2003, toen Datus afscheid nam, Frits hem opvolgde als nucleair geneeskundige in het Rijnland ziekenhuis. De afdeling groeide bijna letterlijk uit zijn voegen en verplaatste zich in 2005 naar de eerste verdieping van de nieuwbouw in Leiderdorp. Een jaar later volgde de aanstelling van collega Lenka Pereira Arias-Bouda, eveneens afkomstig uit het AMC. In 2009 kwam

het Rijnland ziekenhuis in het bezit van haar eerste PET/CT scanner. Het Rijnland ziekenhuis werd daarmee binnen de regio een serieuze partij op nucleair geneeskundig vlak. Rond die tijd zat regiopartner LUMC in zwaar weer door het gelijktijdige vertrek van meerdere collega's. Dit leidde tot de vraag vanuit het bestuur van het LUMC om vanuit het Rijnland te helpen een gezonde afdeling nucleaire geneeskunde op te bouwen en de opleiding daarmee te behouden: Frits en Lenka boden vanaf dat moment enkele dagen per week hun diensten aan in Leiden. Dit heeft uiteindelijk geleid tot een goede samenwerking tussen beide afdelingen, het behoud van de opleiding (in samenwerking met Renato Valdés Olmos en Daphne Rietbergen) en uiteindelijk tot uitbreiding van de staf met 3 fte (prof. Lioe-Fee de Geus-Oei, Dennis Vriens en Clemens Ticheler) en het plaatsen van een eigen PET/CT! Ook nam daardoor de druk op het aantal fte's in het Rijnland toe en kon een vacature voor een extra nucleair geneeskundige worden gerealiseerd. Eind 2013 werd de vacature ingevuld door Rachèl Hezemans die eveneens, weinig verrassend, haar opleiding had afgerond in het AMC. Kort daarna fuseerde Rijnland met het Diaconessenhuis Leiden en gingen zij in 2016 verder onder de huidige naam Alrijne zorggroep. Maar niet alleen de naamsverandering was nieuwwigheid, ook kreeg de afdeling in 2015 de erkenning voor de nieuwe Corona opleiding samen met het LUMC. Door de detachering van Frits en Lenka in het LUMC en de druk rondom de opleiding was het noodzakelijk het team nucleair geneeskundigen verder uit te breiden in het Alrijne. Deze keer

niet met een collega uit het AMC maar met bloed van elders; collega Rowena Oemrawsingh-Audhoe heeft haar opleiding genoten in het UMCU. Met de toename van de complexiteit van de nucleaire onderzoeken en de hybride beeldvorming werd, net voor de komst van collega Audhoe, een start gemaakt met het realiseren van aandachtsgebieden. Een niet altijd even gemakkelijke taak, gezien het feit dat de groep relatief klein is voor het aantal aandachtsgebieden en de continuïteit in de zorg gewaarborgd dient te zijn. De belangrijkste aandachtsgebieden zoals mamma oncologie, hematologie, orthopedie, cardiologie, MDL, urologie en neurologie zijn inmiddels verdeeld over de 5 collega's en worden tot op de dag van vandaag gehanteerd.

PET/CT

In maart 2009 is de eerste PET/CT in het Alrijne ziekenhuis in gebruik genomen. In Zuid-Holland was dit de derde PET/CT scanner (na Delft en HaGa). Vanaf het begin worden er ook PET-onderzoeken verricht voor externe ziekenhuizen, waarvan momenteel circa 400 PET-onderzoeken per jaar in het kader van research en "specials". De oude analoge PET/CT was inmiddels dermate verouderd dat deze kortgeleden is vervangen door een nieuwe; gekozen werd voor een hypermoderne GE Discovery MI 5-rings digitale PET/CT-scanner. Het Alrijne Ziekenhuis is het eerste, niet-academische ziekenhuis in Nederland met deze hypermoderne PET/CT scanner.

Mammoscintigrafie

De goede samenwerking met de radiologen (vrijwel alle PET/CT

onderzoeken worden gezamenlijk beoordeeld) in het ziekenhuis ondersteunt de innovatiekracht van de afdeling nucleaire geneeskunde. Mede hierdoor is in 2010 een mamma-specifieke gammacamera aangeschaft. Waar veel ziekenhuizen in de mammazorg kiezen voor MRI als aanvullende diagnostische techniek, wordt in het Alrijne Ziekenhuis veelal gebruik gemaakt van een nucleaire mamma imaging techniek: de mammoscintigrafie of Molecular Breast Imaging (MBI). De keuze voor dit type onderzoek wordt gemaakt in goed overleg met de aanvragers en met de radiologen. Per jaar vinden er gemiddeld 400-500 MBI onderzoeken plaats en worden tevens MBI-geleide vacuüm-biopsieën verricht. Sinds februari 2019 is naast de Dilon 6800 een tweede, dubbelkops mammoscintigraaf (GE Discovery NM750b) geïnstalleerd en in gebruik genomen. Het Alrijne is al jaren een Europees referentiecentrum voor deze techniek.

Rubidium

Myocardperfusiescintigrafie heeft altijd een belangrijk aandeel gehad binnen de nucleaire geneeskunde en dus ook in het Alrijne Ziekenhuis. Om die reden is in 2007 een dedicated cardio SPECT systeem in gebruik genomen. Door de komst van de multislice SPECT/CT begin 2016 moest deze scanner vanwege ruimtegebrek worden opgeofferd onder de voorwaarde dat de cardiologische beeldvorming zou worden verplaatst naar de PET/CT. Daar was inmiddels capaciteit ontstaan door de in gebruik name van de PET/CT in het LUMC. Acht jaar daarvoor was al begonnen met het verkennen van de mogelijkheden om PET/CT Rubidium-82 (^{82}Rb) onderzoeken te gaan verrichten. In de loop van de jaren is het animo hiervoor binnen het ziekenhuis en regionaal gegroeid en is samen met de firma Rubigen het plan verder

uitgewerkt. Nauwe samenwerking tussen de diverse stakeholders binnen en buiten het ziekenhuis was hiervoor noodzakelijk. Nadat de nieuwe PET/CT was geïnstalleerd waren de omstandigheden optimaal en kon de eerste patiënt worden gescand op 7 augustus 2019. PET/CT met ^{82}Rb zal een regionale functie gaan vervullen en het Alrijne zal hiermee haar rol op het gebied van cardio-imaging kunnen uitbreiden. Ondersteuning door een technisch geneeskundige zal hierbij van grote waarde zijn.

Skelet

Zoals bij vele afdelingen nucleaire geneeskunde in niet-academische ziekenhuizen bestaat een belangrijk deel van de onderzoeken uit skeletscintigrafie voor benigne (orthopedische) indicaties. Om deze reden is al in 2005 een tweetal SPECT/CT gammacamera's in gebruik genomen en in deze periode is veel ervaring opgedaan op het gebied van orthopedische beeldvorming. Uiteindelijk hebben deze 2 scanners geleid tot de zogenaamde wet van de remmende voorsprong: waar elders in het land steeds meer gebruik werd gemaakt van multislice CT techniek bij de SPECT is deze techniek pas in februari 2016 in het Alrijne geïntroduceerd. Ondertussen is er wel veel ervaring opgedaan met Fluor-18-Natriumfluoride (^{18}F -NaF) PET/CT met kwantificatie voor metabole botziekten zoals fibreuze dysplasie, in samenwerking met het LUMC. DEXA wordt uitgevoerd in samenwerking met de radiologie op de locaties Alphen aan den Rijn en Leiden. De verslaglegging vindt plaats binnen de samenwerking tussen de nucleaire geneeskunde en de endocrinologie.

Heden

De afdeling nucleaire geneeskunde van het Alrijne Ziekenhuis is een van de oudste afdelingen van Nederland en heeft sinds jaar en dag een regiofunctie voor ziekenhuizen in

de omgeving waaronder het LUMC. Vandaag de dag vinden er per jaar 10.000 verrichtingen plaats. De verwerking hiervan wordt uitgevoerd door het team bestaande uit 3 secretaresses, 6 dedicated nucleaire MBB-ers, 4 MBB-ers in samenwerking met de radiologie die ook op de Nucleaire afdeling zijn ingewerkt en 5 nucleair geneeskundigen (3,4 fte). Daarnaast zijn er 2 klinisch fysici (1,5 fte) en 1 stralingsdeskundige aanwezig die de afdeling ondersteunen. Binnen de groep MBB-ers zijn er 4 vakspecialisten die zich op een specifiek onderdeel binnen de nucleaire hebben gericht; MBI, PET/CT, gammacamera en kwaliteit. Momenteel beschikt de afdeling over 4 gammacamera's. Een 12,5 jaar oude Infinia Hawkeye van GE, de nieuwere Discovery NM/CT 670 Pro en 2 dedicated breast gammacamera's. De Dilon 6800 stond er al een aantal jaar (sinds 2010) en als uitbreiding is de Discovery NM 750b van GE gekomen begin 2019. Een DEXA is gelokaliseerd op de locatie Alphen aan den Rijn, de andere staat op de locatie Leiden. Met gepaste trots heeft de afdeling in juni een nieuwe digitale PET/CT camera in gebruik genomen: Discovery MI 5 rings van GE. Deze techniek zorgt ervoor dat we een flinke dosis reductie kunnen toepassen of een patiënt in slechts 6 min kunnen scannen zonder aan kwaliteit in te boeten. Dit geeft ook meer mogelijkheden om verschillende tracers te gebruiken. Momenteel worden de tracers ^{18}F -FDG, ^{18}F -NaF, ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -FACBC en ^{18}F -Fluormethylcholine toegepast. Na een lang traject van juridische obstakels en financiële uitdagingen is nu ook ^{82}Rb in gebruik genomen.

Opleiding

Sinds 2015 zijn de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde van het Alrijne Ziekenhuis onderdeel van de academische LUMC opleiding



Toen en Nu in het Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp. Boven een onderzoek met een SPECT gammacamera ruim twintig jaar geleden. Onder de in juni 2019 in gebruik genomen PET/CT.



Nucleair geneeskundigen Alrijne Leiderdorp: vlnr. Rowena Oemrawsingh-Audhoe, Lenka Pereira Arias-Bouda, Rachèl Hezemans, Sandra de Boer en Frits Smit.

tot radioloog (Corona) binnen het OOR Leiden. Binnen dit OOR vallen HMC, Haga en LUMC. Het Alrijne ziekenhuis voorziet zowel de AIOS vanuit de common trunk, als de AIOS in hun differentiatie fase van een stageplek. Voor de differentianten kan in het Alrijne gekozen worden uit cardio-imaging, mammaoncologie en orthopedie. Thans, met de combinatie LUMC en het Alrijne ziekenhuis is het palet van smaken voor het specialiseren van de AIOS zeer breed. Op beide locaties wordt gewerkt aan toegang tot de werkomgeving op beide locaties, waardoor diversiteit van het palet versterkt wordt en zowel in LUMC als Alrijne onafhankelijk gewerkt en opgeleid kan worden. Interessant voor de AIOS is de Molecular Breast imaging, waarvan de expertise reeds vanaf 2010 is opgebouwd. De nucleaire geneeskunde van het Alrijne liep al voor in het specifiek inzetten van de PET/CT in de mammaoncologie en participeert al jaren intensief bij de mamma MDO's.

Dit heeft geresulteerd in een goede samenwerking tussen radiologie, chirurgie en nucleaire geneeskunde. Het is dan ook niet toevallig dat er in 2010, in feite door deze goede samenwerking, een mammoscintigraaf (BSGI/MBI) werd aangeschaft. Deze beeldvorming wordt thans volgens lokaal protocol ingezet en biedt de AIOS een verrassende, nieuwe kijk op de mogelijkheden van de nucleaire geneeskunde binnen de mammaoncologie. De orthopedie is ook naar lokale inbreng gevormd en maakt een belangrijk onderdeel uit van de dagelijkse verrichtingen, mede door de samenwerking met de orthopeden. Door het in gebruik nemen van GE-SPECT/CT in 2016 werd het veel beter mogelijk o.a. de ossale structuren op CT beter in beeld te krijgen. Door veel samen te werken met de orthopedie en skelettradiologen is er reeds een mooie leercurve doorlopen in het brede aanbod van orthopedische pathologie en groeit deze curve nog steeds. Met

de komst van de rubidiumgenerator, is de nucleaire Alrijne aantrekkelijk geworden voor de cardiologen en nucleaire geneeskundigen die geïnteresseerd zijn in cardio-imaging. Voor opleider Alexander Sramek en plaatsvervangend opleider Lenka Pereira Arias-Bouda is de nucleaire geneeskunde in het Alrijne met deze differentiatie richtingen inmiddels een onmisbaar onderdeel van de opleiding. Momenteel biedt de afdeling naast de common trunk stage in samenwerking met het LUMC (1 opleiding op 2 locaties) de volledige opleiding tot nucleair radioloog en daarbij stageplekken voor nucleair differentianten, differentianten MSK en differentianten cardiothoracale radiologie.

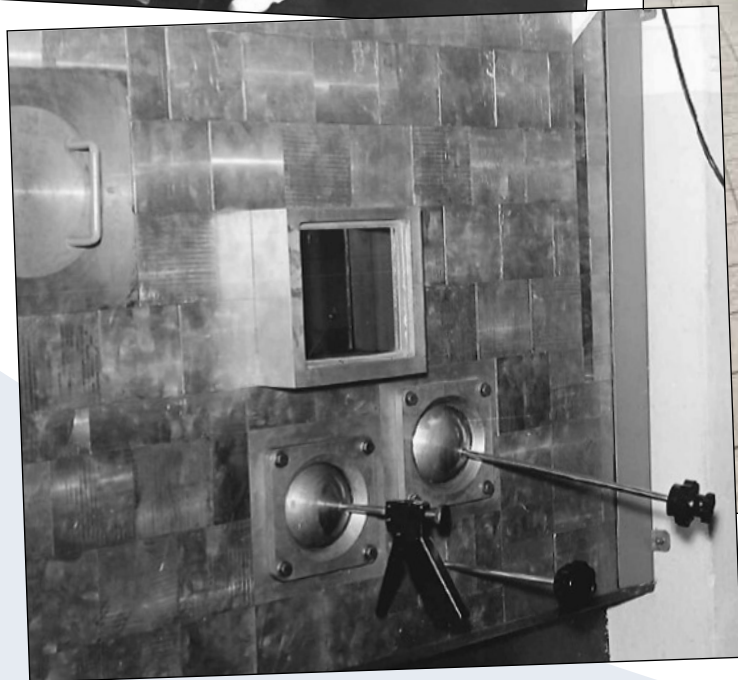
relhezemans@alrijne.nl ♦

Toen en Nu: techniek en kwaliteitscontrole voorop



Links systeembeheerder Jan Camps en klinisch fysicus Koos Blokland bezig met de acceptatietesten van een nieuwe SPECT gammacamera voor hartonderzoek begin 2000 in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Rechts installatie van een nieuwe PET/CT in hetzelfde LUMC in september 2017.





Links boven het hotlab voor de bereiding van radiofarmaca in Petten omstreeks 1965 met links onder een detail van de productiecellen opgebouwd uit loodblokken. Rechts het huidige hotlab. Modernisering gaat door maar handmatigheid blijft belangrijk! (fotomateriaal Edith Wesselink, Curium Pharma).



Boven klinisch fysicus Oane Hoekstra bezig met het verplaatsen van een mobiele camera voor hartonderzoek in het voormalige Academisch Ziekenhuis Utrecht omstreeks 1985. Onder workshop gammacamera acceptatietesten van de fysische sectie van de NVNG in Nijmegen op 9 april 1998; Wil Buijs (links) geeft uitleg aan Roger Baert en Hans Serdijn.

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, 24 september 2019
Uitgever



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
dr. O. Gheysens
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand

*Interviews vallen onder
verantwoordelijkheid van
de redactie*

Bureau redactie
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 41
Nummer 4: 24 december 2019

Verschijningsdata, jaargang 42
Nummer 1: 24 maart 2020
Nummer 2: 23 juni 2020
Nummer 3: 22 september 2020

Aanleveren kopij, jaargang 41
Nummer 4: 1 oktober 2019

Aanleveren kopij, jaargang 41
Nummer 1: 1 januari 2020
Nummer 2: 1 april 2020
Nummer 3: 1 juli 2020

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

Adviesraad
prof.dr. R.J. Bennink
prof.dr. B.N.M. van Berckel
prof.dr. R. Boellaard
prof.dr. J. Booij
prof.dr. E.F.I. Comans
prof.dr. R.A.J.O. Dierckx
prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof.dr. P.H. Elsinga
prof.dr. L.F. de Geus-Oei
prof.dr. M. Gotthardt
prof.dr. N.H. Hendrikse
prof.dr. O.S. Hoekstra
prof.dr. P.L. Jager
prof.dr. M. de Jong
prof.dr. J.G.W. Kosterink
prof.dr. E.P. Krenning
prof.dr. G.P. Krestin
prof.dr. M.G.E.H. Lam
prof.dr. A.A. Lammertsma
prof. L. Mortelmans
prof.dr. F.M. Mottaghy
prof.dr. W.J.G. Oyen
prof.dr. R.M. Pijnappel
prof.dr. W.M. Prokop
prof.dr. J. Pruim
prof.dr. P.P. van Rijk
prof.dr. E.A. van Royen
prof.dr. R.H.J.A. Slart
prof.dr. G.J.J. Teule
prof.dr. J.F. Verzijlbergen
prof.dr. J.E. Wildberger
prof.dr. A.D. Windhorst

Cursus- en congresagenda

2019

LUMC Top Research Seminar "Precision medicine - choosing the right treatment at the right time by doing the right test" Prof. Rodney Hicks (Melbourne, Australia) & Nuclear Radiology Rounds
30 September 2019, LUMC Leiden, <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/agenda/Keynote-lecture-Rodney-Hicks/?year=2019&month=8>

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/>

8th International Congress on Cancer Metastasis

25 - 27 October 2019, Holiday Inn Golden Gateway, San Francisco, USA, <https://cancermetastasis.org>

ISTR-2019 - International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals

28 October - 1 November 2019, IAEA Headquarters, Vienna, Austria, <https://www.iaea.org/events/istr-2019>

EORTC/EHNS - 7th Trends in Head & Neck Oncology

7 - 9 November 2019, Crowne Plaza Athens - City Centre, Michalakopoulou, Athens, Greece, <https://www.thno2019.org>

ESOI/EORTC Workshop 2019 - Imaging in assessing response to cancer therapy - a hands-on course

13 - 15 November 2019, St. Julian's, Malta, <http://esoi-society.org/index.php?pid=33&lang=1>

ALASBIMN 2019 - XXVII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear

13 - 16 November 2019, Hotel Westin, Lima, Perú, <https://alasbimnlima2019.com>

International Congress on Image-Guided Surgery

22 - 23 November 2019, ORSI (OLV Robotic Surgery Institute) Academy, Melle, Belgium, <https://www.igscongress.com>

RSNA 2019 - Annual Congress of the Radiological Society of North America

1 - 6 December 2019, McCormick Place, Chicago, Illinois, <https://www.rsna.org/annual-meeting>

2020

EANM Focus 3 - Molecular Imaging of Dementia and Theranostics in Neuroendocrine Tumours

30 January - 1 February 2020, Wyndham Grand Athens, Greece, <https://focusmeeting.eanm.org/meeting-information/>

ECR 2020 - European Congress of Radiology

11 - 15 March 2020, Vienna, Austria, <https://www.myesr.org/congress>

ESMI 2020, 15th European Molecular Imaging Meeting

24 - 27 March 2020, Thessaloniki, Greece, <http://www.e-smi.eu/index.php?id=enim-2020>

ANZSNM (Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine) 50th Annual Scientific Meeting

24 - 26 April 2020, International Convention Centre Sydney, Australia, <http://www.anzsnmconference.com/ANZSNM2020/index.html>

SNMMI 2020, Annual Meeting

13 - 16 June 2020, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, USA, <http://www.snmmi.org/am2020>

EANM 2020 - 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

17 - 21 October 2020, ACV, Vienna, Austria, <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



The value of colour scaling

VIZAMYL is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour¹

VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments²

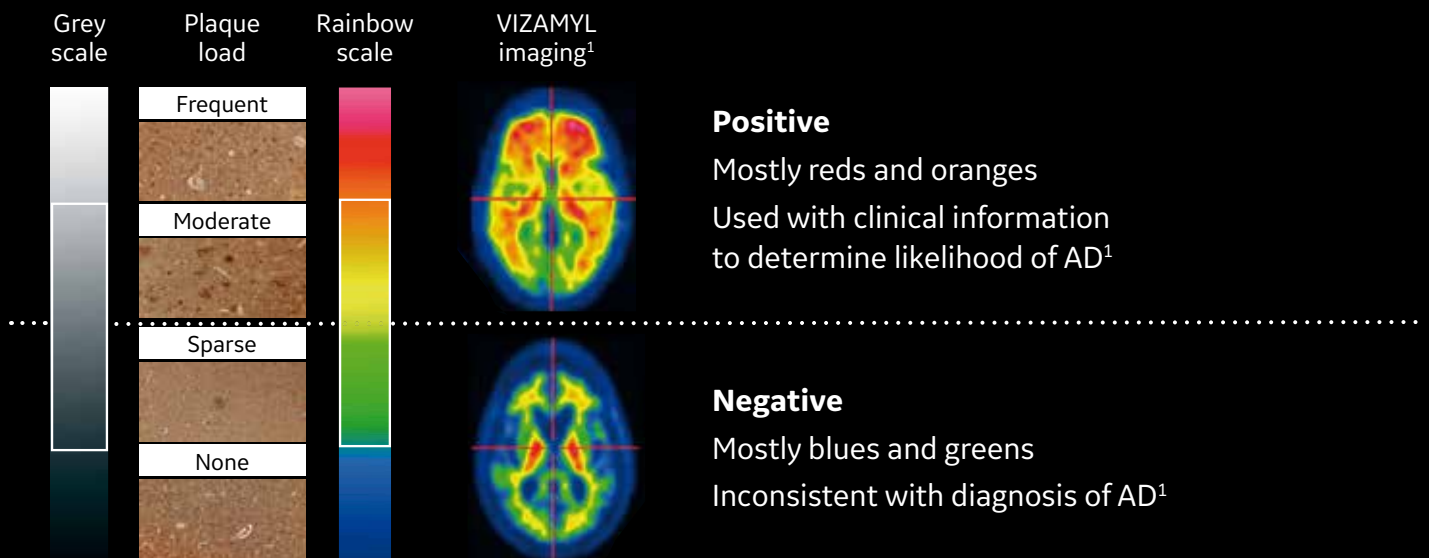
Sensitivity: 91%

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 load²



References:

1. VIZAMYL flutemetamol (¹⁸F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), August 2014.
2. Ikonovic 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

 **VIZAMYL™**
Flutemetamol (¹⁸F)
Injection