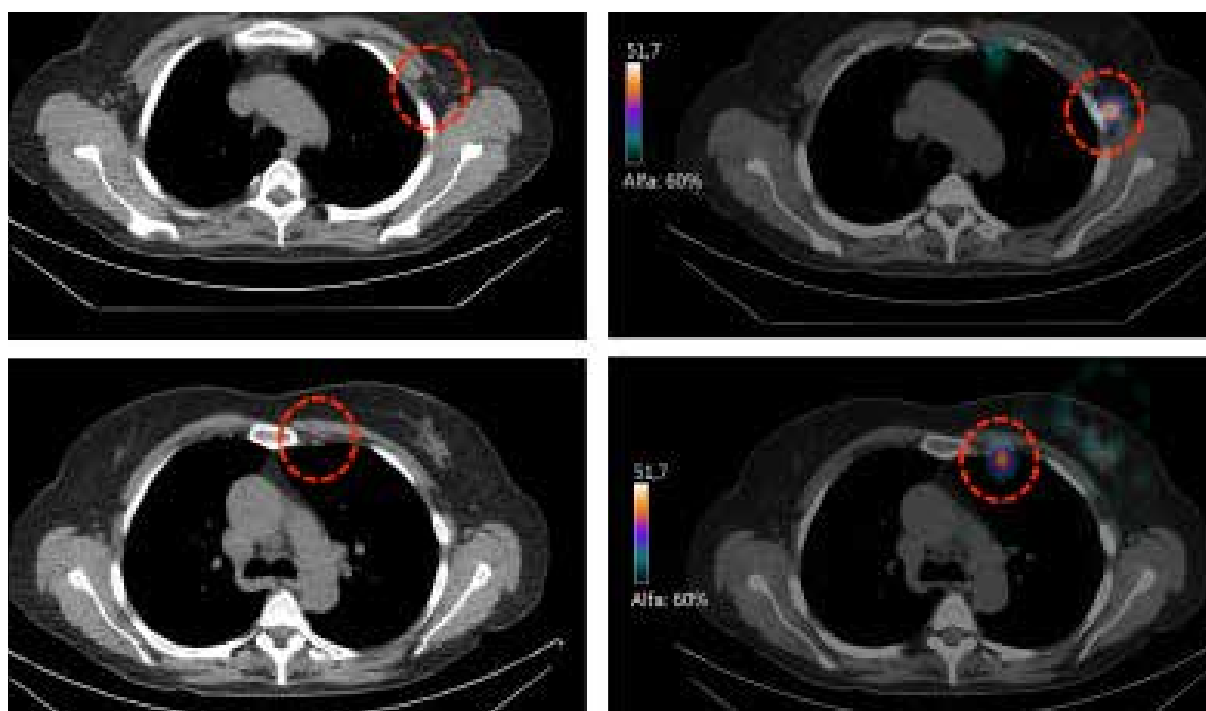


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



Richtlijn: Borstkanker anno 2020

Beeldvorming bij de ziekte van Parkinson

**Onderzoekers Sandra Heskamp en
Juhani Knuuti in de kijker**

POWER AGAINST PROGRESSION

LUTATHERA®

Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie



▼ 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-pan-creatiese neuroendocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen.

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 SPC 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 SPC 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 geïnfund. 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 geïnfund. Zie de volledige SPC voor meer informatie over opslag, ruimte en benodigdheden alsmede de gedetailleerde toedieningsprocedure. In sommige omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Lutathera tijdelijk stop te zetten, de dosis na de eerste toediening aan te passen of de behandeling zelfs te staken. **Contra-indicaties:** Contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer een zwangerschap niet is uitgesloten en nierfalen met een creatinineklaring van < 30 ml/min. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Bijzondere voorzorgen moeten worden genomen bij patiënten met morfologische afwijkingen van de nieren of urinewegen, urine-incontinentie, lichte tot matige chronische nierziekte met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min, hematologische toxiciteit hoger dan of gelijk aan graad 2 (CTCAE) voor de behandeling anders dan lymfopenie, botmetastase of de eerderde chemotherapie hebben ontvangen. Laat optredend myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute leukemie (AL) zijn waargenomen na behandeling met Lutathera. Factoren zoals leeftijd > 70 jaar, verminderde nierfunctie, cytopeniën bij aanvang, eerder aantal behandelingen, eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (in het bijzonder alkyliserende 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 SPC 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, electrocardiogram QT verlengd, hypertensie, overmatig blozen, hypotensie, dyspneu, abdominale distensie, diarree, abdominale pijn, constipatie, dyspepsie, gastritis, hyperbilirubinemie, alopecia, skeletspierstelselpijn, spierspasmen, acuut niertelsel, verhoogde leverfunctietesten. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; www.lareb.nl.

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:
April 2019

Advanced Accelerator
Applications (AAA)
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands
Tel.: +31(0)13 507 95 58
Fax: +31(0)13 507 99 12
www.adacap.com



INHOUD

RICHTLIJNBESPREKING

Richtlijn Borstkanker anno 2020

C.D.L. Bavelaar-Croon, L.M. Pereira Arias-Bouda

2402

INTERVIEW

New horizons for PET and noninvasive imaging: from research to clinical routine

J. Knuuti

2411

LEERSTOEL TOEGELICHT

Moleculaire beeldvorming en beeldgeleide therapie

F.W.B. van Leeuwen.

2414

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Alfastralers voor de behandeling van nierkanker

S. Heskamp

2416

PROEFSCHRIFT

Biomarkers in de differentiaal diagnostiek van dementie; Liquor merkstoffen en moleculaire beeldvorming

F.E. Reesink

2418

Engineering precision surgery - Design and implementation of surgical guidance technologies

M.N. van Oosterom

2422

RICHTLIJNBESPREKING

Regionale (mede)beoordeling van nucleaire onderzoeken bij patiënten met parkinsonisme: is de tijd er rijp voor?

J. Booij, S. Eshuis, A. Meijer, M. van het Hoofd, H. Berendse

2425

DIENST IN DE KIJKER

Medisch Centrum Leeuwarden

H. Balink

2430

UIT DE OUDE DOOS

Emblematische computersystemen van weleer en hun rol in het ontstaan van dynamische studies in de nucleaire geneeskunde

2433

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

2438

Het TvNG daagt de lezer uit!

We schrijven 18 mei 2020, 14.09 uur. Zojuist is bekend geworden dat de St. Pietersbasiliek weer open is voor bezoekers. De eerste rijexamens worden vanaf vandaag weer afgenomen. Koningin Máxima trakteert het hele land op het recept van haar favoriete koekjes. Het is merkwaardig om te constateren dat '14 nieuwe sterfgevallen' eigenlijk wel meevalt. Dit is blijkbaar het 'nieuwe normaal'.

Sinds ons vorige nummer is er een wervelstorm over de zorgwereld getrokken. Het nieuws wordt al maandenlang gedomineerd door Corona-cijfers, persconferenties van Rutte, Grapperhaus en de Jong, en Corona-experts van divers allooi die ons voorzien van duiding van de nieuwsfeiten. Indrukwekkende tijden, voor velen nog aangevuld met ervaringen in het eigen ziekenhuis opgedaan. Wellicht bent u ingezet geweest als IC-arts, zaalarts, of opname-coördinator. Of heeft u deelgenomen aan peer support. Hoe dan ook is het ongebruikelijk geweest en misschien oncomfortabel.

Inmiddels lijkt er controle te zijn en wordt de reguliere zorg stukje bij beetje opgestart. Nog even en we belanden in de fase van evaluatie. Wat hebben we geleerd? Hoe kan het beter in het vervolg? Om hier alvast een voorschot op te nemen daagt de redactie van het TvNG u uit uw ervaringen van de afgelopen tijd samen te vatten en in te zenden naar het blad. Want wij zijn enorm benieuwd naar hoe u de afgelopen tijd heeft beleefd en wat leerpunten zijn die u met uw collega's wil delen. Heeft u er überhaupt wat van gemerkt? Ben u elders ingezet en hoe ging dat? Zijn er logistieke wijzigingen op de afdeling doorgevoerd die gehandhaafd blijven? Wij zullen de reacties bundelen in de volgende editie van het TvNG. Ondertussen kunt u terecht op de website van het Tijdschrift, waar met regelmaat het laatste nieuws omtrent COVID-19 en Nucleaire Geneeskunde wordt gedeeld.

In het huidige nummer geen COVID-19 (ook wel eens fijn!), maar wel ruimschoots interessante artikelen om te compenseren voor de wetenschappelijke voorjaarsvergadering die, uiteraard, afgelast is. Allereerst wordt de recent herziene richtlijn mamacarcinoom besproken aan de hand van twee leerzame casussen. Daarna komt de internationaal befaamde prof. Juhani Knuuti aan het woord, die ons vertelt over de nieuwste inzichten op het gebied van onder andere cardiac PET/CT. Professor Fijs van Leeuwen licht daarna zijn leerstoel aan het LUMC toe. Onderzoeker in de kijker is dit keer dr. Sandra Heskamp, aan wie eind vorig jaar een KWF-subsidie is toegekend voor het project 'Radionuclidetherapie met alfastralers voor de behandeling van nierkanker'. Vervolgens wordt een

tweetal recente proefschriftverdedigingen doorgenomen, waaronder één die digitaal is gepasseerd (ook een wijziging die blijft bestaan?) met als opponent een van de hoofdredacteuren van het TvNG. Ook de richtlijn beeldvorming bij M. Parkinson is recentelijk gereviseerd, met bijzondere aandacht voor de vraag of deze beeldvorming regionaal mede beoordeeld moet worden door een expertisecentrum. Tot slot een nieuwe Dienst in de Kijker betreffende het Medisch Centrum Leeuwarden en de rubriek Uit de Oude Doos, dit keer met aandacht voor de opkomst van de computer in ons vakgebied.

Wij wensen al onze lezers gezondheid de komende zomer en duimen voor een aanhoudende controle van de Corona-crisis. Hoe mooi zou het zijn als we bij het volgende nummer kunnen zeggen dat nul nieuwe sterfgevallen het nieuwe normaal geworden is?

Ben Bulten & Renato Valdés Olmos
Hoofdredacteuren

Coverfoto: Transaxiale SPECT/CT beelden 3 uur post injectie. Het beeld komt uit "Richtlijn Borstkanker anno 2020" van C. Bavelaar-Croon et al.



Richtlijn Borstkanker anno 2020

C.D.L. Bavelaar-Croon, MD, PhD¹, L.M. Pereira Arias-Bouda, MD, PhD^{2,3}

¹ Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

² Afdeling Radiologie, sectie Nucleaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

³ Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Alrijne ziekenhuis, Leiderdorp

Achtergrond

Borstkanker is in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen: een vrouw heeft gedurende haar leven een kans van 12-13% op het krijgen van borstkanker. De IKNL richtlijn Borstkanker heeft als doel handvatten te geven voor de dagelijkse praktijk van screening, diagnostiek, behandeling en nazorg van borstkanker. In 2015 werd een start gemaakt met het reviseren van de bestaande richtlijn uit 2012; In verband met de snelle ontwikkelingen in zowel het diagnostisch als therapeutisch veld heeft de werkgroep besloten de richtlijn voortaan modulair te gaan herzien met kortere tijdsintervallen.

De richtlijn werkgroep is een multidisciplinaire werkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen, welke wordt gecoördineerd vanuit een kerngroep bestaande uit een radioloog, chirurg, patholoog, medisch-oncoloog, radiotherapeut, verpleegkundig specialist en een vertegenwoordiger van de patiëntenvereniging alsmede NABON. Namens de NVNG hebben twee leden zitting in de werkgroep.

De nucleair geneeskundigen en mammaradiologen, lid van deze richtlijn werkgroep, hebben zich verenigd in een 'deelwerkgroep beeldvorming'. Deze deelwerkgroep heeft vervolgens gezamenlijk de verschillende relevante onderdelen onder de loep genomen. Inmiddels is de richtlijn modulair gereviseerd

in 4 delen in de periode 2017-2019. Omdat, zoals gezegd, de ontwikkelingen niet stil staan, wordt op dit moment al weer aandacht besteed aan hernieuwde revisie van enkele modules.

Belangrijkste aanpassingen t.a.v. nucleaire diagnostiek

Op enkele punten is de richtlijn wezenlijk aangepast. De belangrijkste wijzigingen op het gebied van nucleaire beeldvorming hebben betrekking op indicaties en timing van de schildwachtklie (SWK) procedure en de rol van FDG PET/CT als stadieringstool. Daarnaast is er een aanpassing van advies ten aanzien van nucleaire diagnostiek tijdens de zwangerschap. De richtlijn is te raadplegen op <https://www.oncoline.nl/borstkanker>.

Aan de hand van casuïstiek wordt de gewijzigde rol van de SWK-procedure en het FDG PET/CT onderzoek nader toelicht.

Casus

Patiënt A, een 70-jarige vrouw, werd doorgestuurd via het bevolkingsonderzoek met kalk op het mammogram. Er werd aanvullende beeldvorming verricht, waarbij de geclusterde calcificaties op het mammogram werden teruggezien in een gebied van 1,5 cm lateraal boven in de linkerborst. Vervolgens werd stereotactische vacuumbiopsie verricht en pathologisch onderzoek toonde ductaal carcinoma in situ (DCIS) graad 2. Patiënte werd behandeld met lumpectomie na

lokalisatie middels een jodiumzaadje, zonder schildwachtklieprocedure, gevolgd door radiotherapie op de borst.

Patiënt B, een 45 jarige vrouw werd doorgestuurd via de huisarts vanwege een palpabele afwijking in de rechter mamma. Er werd beeldvorming verricht middels mammografie en echografie, waarbij het mammogram een gesciculeerde verdichting toonde van ongeveer 3 cm ter plaatse van de palpabele afwijking in het laterale bovenkwadrant, bij borstdensiteit C. Echografisch werd ter plekke een hypoechogene laesie gezien met een diameter van 2,6 cm. De radiologische bevindingen kregen de classificatie BI-RADS 4c. Daarnaast werden er in de rechter axilla 2 lymfeklieren gezien met een verdikte cortex. Er werd een echogeleide punctie verricht van de massa in de rechter borst en tevens van de meest afwijkende lymfeklier. Pathologisch onderzoek van de afwijking in de borst toonde een invasief adenocarcinoom NST, triple negatief. Punctie van de lymfeklier toonde metastase adenocarcinoom. Patiënte kwam in aanmerking voor neoadjuvante chemotherapie (NAC). Voordat zij hiermee startte werd een aanvullende MRI mamma verricht, welke naast de bewezen maligne massa geen andere verdachte haarden liet zien; de haard had op MRI een diameter van 2,8 cm. De tumor werd gelokaliseerd met een jodiumzaadje. Ook in de grootste bewezen lymfekliermetastase werd een jodiumzaadje geplaatst. Daarnaast werd een FDG PET met low

dose CT (PET/CT) met aanvullende hanging breast opname verricht voor locoregionale en afstandsstadiering. Deze toonde intense FDG uptake in de borsttumor met een diameter conform MRI en daarnaast 2 pathologische lymfeklieren in level 1 en parasternale FDG uptake in een lymfeklier in de 2^e intercostaal ruimte rechts; er werden geen afstandsmetastasen aangetroffen (iTNM: T2N3M0). De MRI na NAC toonde het beeld van partiële respons in de rechter mamma en ook in de axilla. De FDG PET/CT toonde geen rest metabole activiteit in de parasternale lymfeklier. Na NAC werd er een lumpectomie verricht met excisie van de MARI-klier en schildwachtklierprocedure. Pathologisch was er sprake van een partiële respons van de primaire tumor en de MARI-klier (overeenkomend met de SWK), waarna patiënte werd nabehandeld met locoregionale radiotherapie inclusief parasternale bestraling, echter zonder boost, omdat de parasternale lymfeklier op de FDG PET/CT geen metabole activiteit meer toonde.

Een jaar later meldt patiënte zich met klachten van pijn in de rug. Er volgt een botscan waarop sterke verdenking op multiple skeletmetastasen in wervelkolom en bekken. Ter stadiering volgt er een FDG PET/CT. Hierop eveneens multiple skeletmetastasen in wervelkolom en bekken, uitgebreider dan zichtbaar was op de botscan, en tevens verdenking op lymfekliermetastasen en levermetastasen. Patiënte krijgt een palliatieve behandeling en de therapie respons wordt gemonitord middels FDG PET/CT.

Beschouwing

SWK-procedure bij DCIS

Er is veel controverse over het nut en indicatiestelling van de SWK-procedure bij DCIS, wat zich

reflecteert in een heterogene aanpak in Nederlandse ziekenhuizen.

Bij puur DCIS zonder invasieve component is geen SWK-procedure geïndiceerd, echter, indien een tumorbiopsie DCIS laat zien dan is de kans op een invasieve component in het excisiepreparaat 15-30% en de kans op een positieve SWK (micro- of macrometastasen) circa 5%. De belangrijkste aangetoonde risicofactor voor SWK metastasering is de aanwezigheid van een invasief carcinoom; andere risicofactoren zijn een afmeting van >2,5cm, het palpabel zijn van de laesie, graad 3 DCIS, MRI aankleuring en leeftijd <55 jaar. Om deze redenen stelt de richtlijn dat een SWK-procedure tegelijk met de operatieve behandeling van de mamma overwogen kan worden, onafhankelijk van het type chirurgie (mastectomie of borstsparend) indien er risicofactoren aanwezig zijn voor een invasieve component (1-5). Een SWK-procedure achteraf wordt niet aanbevolen aangezien dit gepaard gaat met een 2^e operatie, een hoger percentage non-visualisaties en mogelijk ook een hoger percentage fout-negatieven, alhoewel dit laatste nog niet uitgekristalliseerd is en van meerdere factoren lijkt af te hangen (timing SWK-procedure t.a.v. lumpectomie, injectietechniek, locatie van het litteken, single versus double tracer methode) (6,7).

Een recente publicatie uit de Verenigde Staten, verschenen na het uitkomen van de herziene richtlijn, heeft in een retrospectieve evaluatie van een nationale database met 15.422 DCIS patiënten uitgewezen dat slechts 0,9% van de subpopulatie die een SWK-procedure had ondergaan (2.698/15.422 patiënten), een positieve schildwachtklier had; dit terwijl graad 3 DCIS in deze groep oververtegenwoordigd was (8). Dit betekent dat de overgrote meerderheid van de patiënten die een

SWK-procedure ondergaan voor DCIS geen enkel voordeel lijkt te hebben van deze procedure; meerdere centra in Nederland hebben inmiddels het beleid aangepast en verrichten een SWK-procedure alleen nog indien er een mastectomie wordt verricht of wanneer duidelijke aanwijzingen zijn voor een invasieve component. Onze patiënte A had een DCIS zonder risicofactoren, zodat bij haar een SWK-procedure sowieso niet geïndiceerd was.

SWK-procedure bij een invasief carcinoom

Bij een klinisch cT1-2N0 mammacarcinoom is een SWK-procedure geïndiceerd ten behoeve van de lymfeklierstadiering. Bij een cT3/T4N0 wordt geadviseerd eerst een stadiëringsonderzoek te doen met FDG PET/CT en indien hierop geen aanwijzingen voor lymfekliermetastasen of metastasen op afstand zijn gevonden dan moet alsnog een SWK-procedure worden overwogen. Informatie over de oksel status (wél of geen lymfekliermetastasen) is van belang voor de bepaling van de behandeling. Een SWK voorspelt betrouwbaar het aan- of afwezig zijn van okselkliermetastasen in circa 95% van de patiënten. T.o.v een okselklierdissectie (OKD) geeft een SWK-procedure aanzienlijk minder functiebeperking van het bewegingsapparaat.

SWK-procedure in de neoadjuvante setting

Met een uitbreiding van de toepassing van neoadjuvante systeemtherapie (NST) is er discussie ontstaan rondom de optimale timing van de SWK-procedure bij deze patiënten. Een SWK-procedure vóór NST is het meest accuraat, maar leidt tot overbehandeling van de axilla, aangezien 20-50% van de patiënten complete pathologische respons bereikt na NST. In een systematische

review van 17 studies bij cN0 patiënten werd de SWK na NST geëvalueerd (9). Identificatie was mogelijk in 95% van de gevallen, met een fout negatieve uitslag vergelijkbaar met die bij primaire operatieve therapie: 11,4% vs 9,8%. Er wordt minder vaak een positieve SWK aangetroffen na NST bij zowel stadium T1,T2 als T3 (10). Dit heeft als gevolg dat er bij veel vrouwen een minder ingrijpendere aanvullende behandeling van de oksel hoeft plaats te vinden. De huidige richtlijn stelt dan ook dat indien sprake is van cN0, de SWK-procedure bij voorkeur na de NST dient plaats te vinden.

Ingewikkelder is de situatie bij klinisch klierpositief (N+) voorafgaande aan de neoadjuvante systemische behandeling. Vroeger werd standaard na de systemische behandeling een okselklierdissectie verricht. Echter, bij circa 30-45% van de patiënten werden er na NST geen positieve klieren meer in de axilla gevonden, zodat deze werkwijze ook in de N+ populatie leidt tot aanzienlijke overbehandeling van de axilla. Helaas is geen van de beeldvormende technieken (echografie, MRI, PET/CT) voldoende betrouwbaar om na NST een pathologisch complete respons (pCR) in de axillaire klieren vast te stellen (11, 12). Een SWK-procedure na neoadjuvante chemotherapie (NAC) is mogelijk maar met een lagere identificatie kans en hogere false negative rate (FNR) ten opzichte van de SWK-procedure bij klinisch N0 vóór therapie. De FNR blijkt wel significant te dalen naarmate er meer schildwachtklieren verwijderd worden en indien er een dual tracer mapping techniek wordt gebruikt (13-16). Een andere manier om de oksel invasief te herstadieren is door voorafgaand aan de NAC de bewezen positieve klier te markeren middels een ¹²⁵I-zaadje of een clip, de zogenaamde MARI-procedure (17). Zowel de MARI procedure als de SWK-procedure

hebben een negatief voorspellende waarde van ca 84%. Simultaan verrichten van de SWK-procedure en het verwijderen van de gemarkeerde klier resulteert in een FNR van 2% en een negative predictive value (NPV) van 97%. De huidige richtlijn stelt dan ook dat, indien voorafgaand aan de neoadjuvante systemische therapie sprake is van klinisch N1-2 ziekte, het wordt aanbevolen om vooraf de bewezen axillaire lymfkliermetastase te markeren en deze na de therapie te verwijderen, bij voorkeur gecombineerd met een klassieke SWK-procedure na NAC. Een ander veelbelovend behandelalgoritme combineert informatie t.a.v. de nodale tumor load bij diagnose (vastgesteld middels FDG PET/CT) en de uitkomst van de MARI-procedure na NAC, zonder toevoeging van de SWK-procedure. De lange termijn uitkomsten van deze verschillende strategieën zijn nog onbekend.

Patiënt B had voor de start van de NAC 2 pathologische axillaire lymfeklieren: bij haar werd een I-125 zaadje in de meest afwijkende axillaire lymfeklier geplaatst voor start van de therapie (MARI-procedure). Na het afronden van de therapie onderging zij een SWK-procedure en werd in dezelfde sessie de MARI klier verwijderd.

SWK-procedure bij locoregionaal recidief

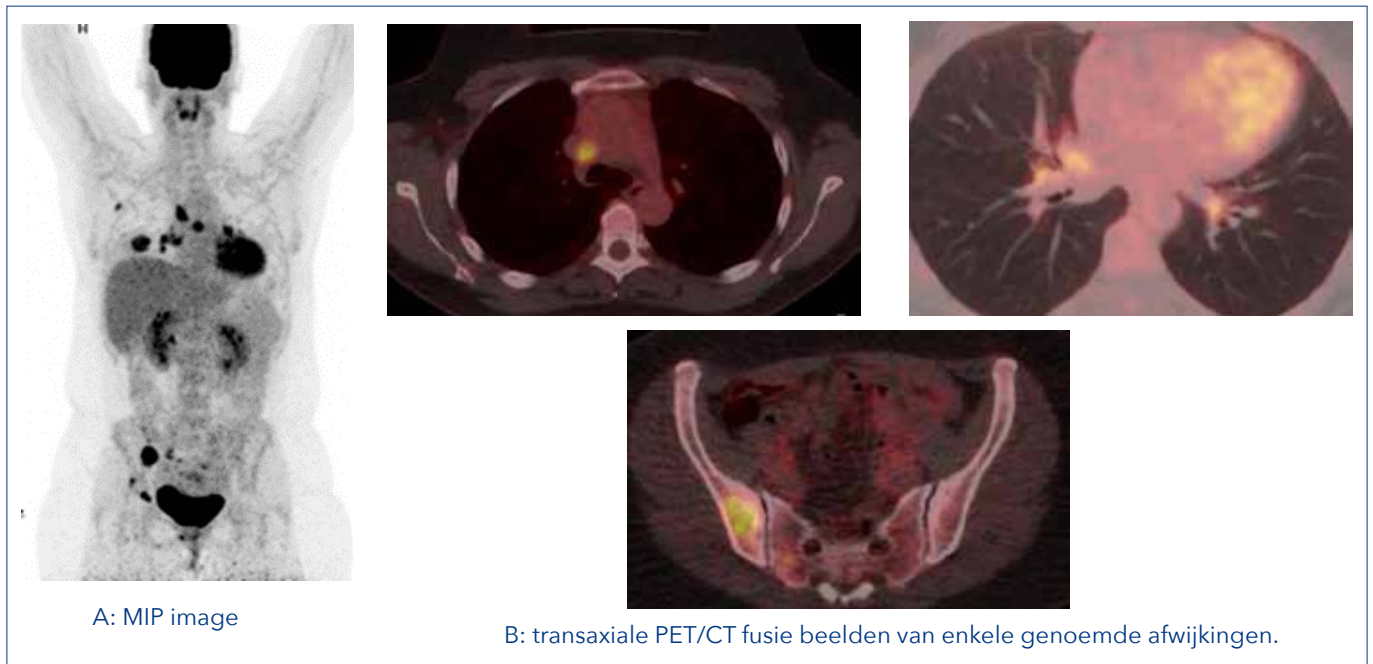
Indien een lokaal recidief optreedt en patiënt heeft klinisch een N0 status dan komt de patiënt in principe in aanmerking voor een SWK-procedure. Indien de patiënt een SWK-procedure heeft ondergaan in het verleden dan zullen de lymfogene metastasen meestal in de ipsilaterale oksel zitten. Indien patiënt oorspronkelijk een OKD heeft gehad, dan kunnen de kliermetastasen ook parasternaal, infra- of supraclaviculair zitten of in de contralaterale oksel. Het aantonen van deze aberrante drainage heeft belangrijke behandelconsequenties

in de zin van gerichte chirurgie, adjuvante systemische behandeling of radiotherapie.

Disseminatie onderzoek - FDG PET/CT

Een belangrijke verandering t.o.v. de eerdere richtlijnversie is het feit dat FDG PET/CT nu als 1^e keus stadiëringsmodaliteit wordt neergezet en daarnaast een belangrijkere rol heeft gekregen voor het nauwkeurig vaststellen van de N-status (bij voorkeur uitgevoerd met een aanvullende *hanging breast* acquisitie).

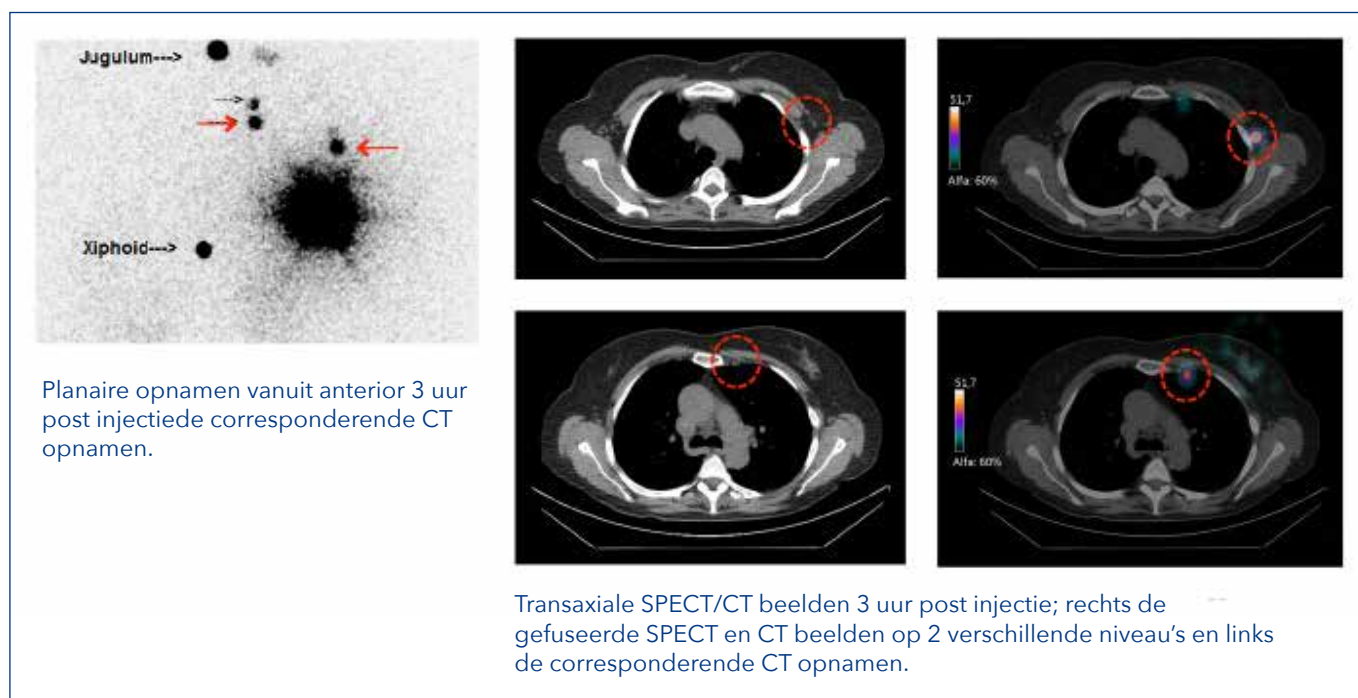
De kans op uitgebreide positieve regionale klieren of afstandsmetastasen is bij patiënten met een cT1-2N0 zodanig laag dat stadiëringsonderzoek geen meerwaarde heeft. Echter in geval van klinisch bewezen okselkliermetastasen, dan wel een tumor $\geq T3$, is de kans op uitgebreidere lymfekliermetastasen of synchrone afstandsmetastasen dermate verhoogd dat stadiëringsonderzoek wel is geïndiceerd. FDG PET/CT heeft als stadiëringsonderzoek de voorkeur boven een X-thorax, botscan en echo lever; FDG PET/CT heeft een hogere sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van afstandsmetastasen (19, 22-24) (figuur 1). Daarnaast kan FDG PET/CT de uitgebreidheid van locoregionale pathologische lymfeklieren vaststellen, hetgeen niet mogelijk is met de hiervoor genoemde beeldvormende technieken (figuur 2). Het voordeel van FDG PET/CT, bij voorkeur uitgevoerd met aanvullende detailopname met de patiënt in buikligging (*hanging breast* acquisitie) (18), is dat ook locoregionale pathologische lymfeklieren met een hoge sensitiviteit en specificiteit in beeld kunnen worden gebracht. FDG PET/CT is in staat te differentiëren tussen N1 en N2/3 ziekte (24, 20, 21)



Figuur 1. Patiënte met een T2 mammacarcinoom rechts, met op MRI en echo een prominente lymfeklier rechts axillair. De PA van de lymfeklier toonde een metastase van het mammacarcinoom: cT2N1, derhalve indicatie voor stadiëring met FDG PET/CT. Deze toonde 1 axillaire lymfeklier metastase rechts en tevens meerdere ossale metastasen en lymfeklier metastasen in de thorax. Stadium na PET/CT: T2N1M1. Naar aanleiding van deze stadiëring kreeg patiënte een palliatieve behandeling.



Figuur 2. Patiënte met een T2 mammacarcinoom links, met op echo 1 morfologisch verdachte lymfeklier en 3 randnormale lymfeklieren links axillair: cT2N1, derhalve indicatie voor stadiëring met FDG PET/CT. Deze toonde meerdere lymfeklier metastasen: links axillair, retroclaviculair, parasternaal en in het voorste mediastinum. T2N3M1. Naar aanleiding van deze bevindingen is de radiotherapeutische behandeling uitgebreid. Met conventionele stadiëring (botscan, X-thorax en echo lever) zouden deze (extra-axillaire) lymfkliermetastasen gemist worden.



Figuur 3. Patiënte met een T1c mammacarcinoom lateraal onder in de linker mamma. De SWK-procedure werd verricht middels 2 injecties, 1 peritumoraal en 1 periareolair. Er is lymfedrainage te zien naar zowel links axillair als links parasternaal met 1 SWK links axillair en 1 SWK links parasternaal (rode pijlen). Daarnaast zijn in beide drainagegebieden 2^e echelonklieren zichtbaar. De SPECT/CT lokaliseert de SWK's in level 1 van de linker axilla en parasternaal in de 2^e intercostaal ruimte links (onderbroken cirkels).

met een significante impact op het therapeutisch beleid.

Bij patiënten met een invasief lobulair carcinoom is er een reële kans dat de primaire tumor geen of weinig FDG stapelt, hetgeen de sensitiviteit vermindert. In dat geval wordt geadviseerd aanvullend stadiëringsonderzoek met conventionele methodes te overwegen (25, 26).

Samenvattend stelt de huidige richtlijn dat bij een cT1-2N0 stadium pre-operatief disseminatie onderzoek niet is geïndiceerd. Bij $\geq$ cT3 en/of cN+ ziekte dient het aantal en uitgebreidheid van de positieve regionale lymfeklieren en afstandsmetastasen vastgelegd te worden, bij voorkeur middels FDG PET/CT. De meeste patiënten met dit uitgangsstadium komen

in aanmerking voor NST, echter ook indien de patiënt eerst wordt geopereerd moet een disseminatie onderzoek worden verricht. Patiënte B had aanvankelijk een T2N1 mammacarcinoom na conventionele work up en kwam dus in aanmerking voor disseminatie onderzoek middels PET/CT voor aanvang van de neoadjuvante systeem therapie; de uitkomst hiervan heeft het stadium wezenlijk gewijzigd, namelijk naar een T2N3 stadium met vaststelling van extra-axillaire lymfkliermetastasen, wat geleid heeft tot aanpassing van het behandelplan (aanvullende parasternale radiotherapie na NAC).

In de huidige richtlijn zijn de indicaties voor parasternale bestraling duidelijker geformuleerd. De indicaties (geldend voor zowel de situatie bij primaire chirurgie als na

NAC) zijn: 1. Door middel van SWK-biopsie aangetoonde parasternale metastasering, 2. Parasternale FDG uptake met anatomisch substraat op de uitgangs-FDG PET/CT en 3. Recidief in een parasternale klier. Daarnaast kan parasternale radiotherapie overwogen worden bij parasternale afvloed (zonder PA) in combinatie met een positieve oksel (figuur 3), bij stadium III zonder verdere kennis over mogelijke parasternale afvloed en in geval van een mediaal gelegen tumor in combinatie met positieve oksel na de chemotherapie. Onze patiënte had op de uitgangs- PET/CT een hoge verdenking op een parasternale lymfkliermetastase met substraat op de CT en kwam derhalve in aanmerking voor parasternale bestraling. Omdat de FDG PET/CT na de chemotherapie geen metabole

activiteit meer toonde was een boost niet nodig.

Responsevaluatie na neoadjuvante systeemtherapie

FDG PET/CT wordt niet routinematig ingezet om het effect van de systemische therapie te onderzoeken. De uitgangs-SUVmax vertoont grote verschillen tussen de verschillende tumor-(sub)typen. Er is tot op heden geen consensus over welke kwantitatieve parameters en welk afkappunt voor de Δ SUVmax gebruikt dienen te worden voor de verschillende tumor-(sub)typen om de respons te bepalen; ook is er nog geen consensus over de beste timing van het PET/CT onderzoek. In geselecteerde gevallen kan FDG PET/CT worden gebruikt indien controle met andere radiologische technieken niet mogelijk is of waarbij radiologische technieken geen duidelijke uitspraak kunnen doen met belangrijke gevolgen voor de behandeling (27, 28). Indien er FDG-positieve klieren aanwezig zijn voor de chemotherapie die niet chirurgisch verwijderd worden, zoals parasternale lymfeklieren en supraclaviculaire lymfeklieren, dan kan na de systeemtherapie de FDG PET/CT worden herhaald om te bepalen of een boost dosis radiotherapie geïndiceerd is. Dit is de reden dat bij patiënt B na de neoadjuvante chemotherapie ook nog een FDG PET/CT is verricht.

Belangrijk is om voorafgaand aan de NST in multidisciplinair verband te bepalen welke onderzoeksmethode gebruikt gaat worden voor responsmonitoring. Bij onze patiënte B werd MRI gebruikt voor de beoordeling van de respons in de mamma en axilla. Tevens werd er na de neoadjuvante chemotherapie een FDG PET/CT verricht om te beoordelen of er nog metabole activiteit aanwezig was in de parasternale lymfeklier.

Locoregionaal recief

Een locoregionaal recidief wordt gedefinieerd als het terugkomen van de ziekte in de borst, thoraxwand, oksel, in het supra- of infraclaviculaire gebied of parasternaal na in opzet curatieve behandeling. Als er gelijktijdig metastasen op afstand bestaan dan zal de behandelintentie veranderen van curatief naar palliatief. Om deze reden is stadiëringsonderzoek met FDG PET/CT geïndiceerd.

Verdenking op gemetastaseerde borstkanker

Bij lage verdenking op metastasen wordt initieel conventionele diagnostiek geadviseerd, bij hoge verdenking en/of afwijkingen bij conventionele diagnostiek is het raadzaam een FDG PET/CT te verrichten. Na het stellen van de diagnose 'gemetastaseerde ziekte' is een volledig stadiëringsonderzoek door middel van FDG PET/CT aangewezen om bedreigende tumorlokalisaties op te sporen, een prognose te bepalen en de uitgangssituatie vast te leggen ten behoeve van therapiemonitoring. Met name indien metastasen aanwezig zijn in meerdere orgaansystemen waaronder ook het skelet heeft PET/CT de voorkeur boven CT voor therapiemonitoring, omdat hierbij ook een mixed respons in verschillende orgaansystemen kan worden afgebeeld.

Bij klachten van het bewegingsapparaat kan een skeletscintigrafie worden verricht eventueel aangevuld met SPECT-CT. Echter, als de verdenking op metastasen hoog is, heeft PET/CT de voorkeur. De sensitiviteit van FDG PET/CT voor detectie van botmetastasen is bij FDG opnemende tumoren hoger dan van botsintigrafie; Daarnaast heeft FDG PET/CT het voordeel dat direct een volledige stadiëring wordt verricht met hoge accuratesse (23, 29, 30). Skeletscintigrafie,

röntgenfoto's en CT zijn voorts niet geschikt om betrouwbaar de reactie van botmetastasen op therapie te beoordelen. Om respons op therapie te beoordelen dient gebruik te worden gemaakt van PET/CT of MRI (31-33). Ook bij patiënten met thoracale klachten kan FDG PET/CT als initieel diagnosticum worden ingezet bij een reële verdenking op metastasen. Bij gemetastaseerde ziekte naar de thorax zijn de mediastinale lymfeklieren frequent aangedaan; PET/CT heeft een hogere sensitiviteit voor de detectie van mediastinale lymfekliermetastasen dan een CT met contrast (94% vs 31%) (34) en een vergelijkbare of zelfs iets hogere sensitiviteit voor de detectie van longmetastasen (alhoewel rekening gehouden moet worden met partial volume effecten en ademhalingsbewegingsartefacten, met name in de ondervelden). Bij patiënten die zich presenteren met buikklachten kan echografie als screeningmodaliteit worden ingezet, maar bij hoge klinische verdenking op metastasen is wederom FDG PET/CT het onderzoek van keuze. Bij neurologische klachten wordt een CT of MRI van het brein geadviseerd. Patiënte B presenteerde zich 1 jaar na de primaire behandeling met pijnklachten in de rug. Omdat er bij lichamelijk onderzoek gedacht werd aan een benigne musculoskeletale oorzaak werd gekozen voor een botscan als initieel beeldvormend onderzoek. Deze toonde echter het beeld van meerdere skeletmetastasen. Er werd aanvullend een FDG PET/CT verricht voor een volledige stadiëring. Het FDG PET/CT onderzoek toonde metastasen in meerdere orgaansystemen. Er werd getart met chemotherapie en PET/CT werd gebruikt om de respons op de therapie te evalueren.

Zwangerschap

Bij nucleaire diagnostiek wordt gebruik gemaakt van radiofarmaca

die de placenta niet passeren. De belangrijkste foetale stralenbelasting bij deze onderzoeken wordt veroorzaakt door de renale uitscheiding van de radiofarmaca waarbij het radiofarmacon enige tijd in de urineblaas verblijft. Nucleair geneeskundige diagnostiek is mogelijk met inachtneming van het ALARA principe. De ontvangen dosis bij deze onderzoeken ligt ver onder de drempeldosis voor niet stochastische foetale schade: 100 mSv. De foetale stralingsbelasting bij een SWK-procedure is <0,007 mSv, bij een skeletscintigrafie <4,5 mSv en bij een FDG PET/CT 5,3 mSv. De stralingsbelasting van een FDG PET/CT bestaat uit 2 componenten: het ^{18}F -FDG en de dosis van de low dose (ld) CT. De foetale dosis ten gevolge van ^{18}F -FDG is tijdens het eerste trimester hoger dan tijdens het tweede en derde trimester: resp. 0,014 mGy/MBq en 0,011 mGy/MBq (35, 36).

Toediening van een dosering van 150 MBq bij een zwangere patiënte in het eerste trimester geeft een geschatte foetale dosis van 2,1 mGy, de geschatte foetale dosis ten gevolge van een ldCT wordt ingeschat op 3,2 mGy. De stralingsbelasting bij nucleaire diagnostiek kan verder worden verlaagd door lager te doseren en langer te acquireren en extra stimulatie van blaasontlediging of blaasontlediging via katheter. Conform het advies bij niet-zwangeren is bij zwangere patiënten met een primair mammacarcinoom cT3 en/of N+ of bij verdenking op metastasen een stadiëringsonderzoek middels FDG PET/CT aangewezen. Indien klinisch N0, dan kan een SWK-procedure veilig worden uitgevoerd.

Toekomst

De richtlijn is op een aantal punten drastisch vernieuwd, onder andere met betrekking tot de okselbehandeling in de neoadjuvante setting. Er blijft nog onzekerheid

bestaan over een aantal zaken zoals het beleid bij initieel cN+ ziekte en pCR in de MARI klier en/of SWK na neoadjuvante therapie: de lange termijn gegevens t.a.v. de hierboven genoemde behandelstrategieën ontbreken nog op dit moment. De toekomst zal moeten uitwijzen wat de beste aanpak is. Daarnaast is er meer helderheid verschaft over de indicaties voor parasternale radiotherapie. De indicaties zijn mede afhankelijk van de bevindingen bij de SWK-procedure. Dit in ogenschouw nemende zullen wij als beroepsgroep een gezamenlijk standpunt moeten gaan innemen over wat wij als de optimale SWK injectiemethode beschouwen, aangezien deze bepaalt of we de parasternale drainage vanuit het tumorgebied nauwkeurig in beeld brengen of niet; op dit moment is het beleid hieromtrent zeer heterogeen. Voorts zullen er in de toekomst enerzijds patiëntengroepen onderscheiden gaan worden bij wie een SWK-procedure veilig achterwege gelaten kan worden, terwijl anderzijds de N-status bij hoog risico patiënten juist zo nauwkeurig mogelijk zal moeten worden vastgesteld, inclusief identificatie van eventuele extra-axillaire schildwachtklieren. Zoals eerder vermeld zal de indicatie voor de SWK-procedure bij DCIS vermoedelijk grotendeels komen te vervallen.

FDG PET/CT heeft een prominente rol gekregen als stadiëringmodaliteit: bij een T3-4 tumor of in geval van N+ ziekte wordt FDG PET/CT aanbevolen. Wat in de richtlijn echter (nog) ontbreekt is risicostratificatie naar het (sub)type mamma tumor. Zo zijn er aanwijzingen dat in de subgroep patiënten met T2N0 bij wie middels PET/CT upstaging naar een hoger stadium bereikt wordt, triple negatieve tumoren relatief oververtegenwoordigd zijn. Dit zou er op kunnen wijzen dat bijvoorbeeld jonge patiënten met een triple negatieve tumor en T2N0

stadium wel degelijk baat hebben bij aanvullende stadiëring middels PET/CT, zeker gezien het feit dat je juist in deze subgroep zo nauwkeurig mogelijk geïnformeerd wilt zijn over de N-status. Studies zullen dit moeten uitwijzen. Momenteel zijn er belangrijke ontwikkelingen gaande met betrekking tot specifieke PET radiofarmaca, zoals ^{18}F -FES PET, die kan worden ingezet bij patiënten met histologisch bewezen primair oestrogeen positief mammacarcinoom en ^{89}Zr -HER2-PET, die kan worden ingezet bij patiënten met HER2 positieve mammatumoren (37-41). Deze radiofarmaca zijn echter nog niet commercieel beschikbaar en deels nog in een onderzoeksfase. In de toekomst verwachten we dat deze radiofarmaca, in het licht van de gepersonaliseerde zorg, een belangrijke plaats zullen gaan innemen in de diagnostiek, maar met name ook als monitoring tool binnen het behandeltraject van patiënten met een mammacarcinoom.

Ter afsluiting

Dit artikel geeft een overzicht van de indicaties voor SWK-procedure en FDG PET/CT bij patiënten met een gediagnosticeerd mammacarcinoom of DCIS, bekeken vanuit het oogpunt van de recent herziene richtlijn. De zorg voor deze patiënten verandert snel; de diagnostiek en behandeling zullen in de toekomst meer gepersonaliseerd worden en worden afgestemd op het tumor (sub) type, waarbij de verwachting is dat specifieke niet-FDG PET tracers een steeds belangrijkere rol zullen gaan vervullen.

bavelaarc@zgvm.nl ♦

Referenties

1. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis of Ductal

- Carcinoma In Situ? *Ann Surg Oncol.* 2015;22:4270-9
2. Prendeville S, Ryan C, Feeley L, et al. Sentinel lymph node biopsy is not warranted following a core needle biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Breast.* 2015;24:197-200
3. Meijnen P, Oldenburg HS, Loo CE, et al. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ diagnosed by core-needle biopsy. *Br J Surg.* 2007;94:952-6
4. van Roozendaal LM, Goorts B, Klinkert M, et al. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156:517-25
5. Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast.* 2017;31:274-83
6. Renaudeau C, Lefebvre-Lacoeuille C, Campion L, Dravet F, Descamps P, Ferron G, Houvenaeghel G, Giard S, Tunon de Lara C, Dupré PF, Fritel X, Ngô C, Verhaeghe JL, Faure C, Mezzadri M, Damey C, Classe JM. Evaluation of sentinel lymph node biopsy after previous breast surgery for breast cancer: GATA study. *Breast.* 2016;28:54-9
7. Agrawal SK1, Bansawal L1, Arun I2, Datta SS3, Chatterjee S4, Ahmed R1. Sentinel Lymph Node Biopsy After Initial Lumpectomy (SNAIL Study)-a Prospective Validation Study. *Indian J Surg Oncol.* 2019 Jun;10(2):350-6
8. James TA, Palis B, McCabe R, Pardo JA, Alapati A, Ukandu O, Serres SK, Zhang J, Mele A, Facktor M, Shulman LN. Evaluating the role of sentinel lymph node biopsy in patients with DCIS treated with breast conserving surgery. *Am J Surg.* 2020 Jan 13. pii: S0002-9610(20)30015-5
9. Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, et al. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy - recommendations for clinical guidance. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:417-24
10. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250:558-66
11. Hieken TJ, et al. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:3199-204
12. Schipper RJ, Moossdorff M, Beets-Tan RGH, Smidt ML, Lobbes MBI. Noninvasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review. *Eur J Radiol.* 2015;84:41-7
13. Boguey, Suman, Mittendorf et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with lymph node-positive breast cancer. The ACOZOG Z1071(Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013; 310:1455-61
14. Boguey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2015;261:547-52
15. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-18
16. Boileau JF, Poirier B, Basik M et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *J Clin Oncol.* 2015;33:258-64
17. Donker M, Vrancken Peeters MJ, et al. Novel surgical technique to selectively remove metastatic axillary lymph nodes in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy: The MARI procedure-Marking of the axilla with radioactive iodine seeds. *Ann Surg.* 2014 Apr 16
18. Teixeira et al. Additional Prone 18F-FDG PET/CT Acquisition to Improve the Visualization of the Primary Tumor and Regional Lymph Node Metastases in Stage II/III Breast Cancer. *Clin Nucl Med* 2016;41:181-6
19. Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol.* 2008;26:4746-51
20. Koolen BB, ValdesOlmos RA, Elkhuisen PHM, et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:231-40
21. Koolen BB, ValdésOlmos RA, Vogel WV, et al. Pre-chemotherapy 18F-FDG PET/CT upstages nodal stage in stage II-III breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141:249-54
22. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, et al. RA. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131:117-26
23. Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical

- management of breast cancer. *Radiology*. 2013;266:388-405
24. Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:2277-82
 25. Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1830-8
 26. Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Versus Invasive Ductal Carcinoma. *J Nucl Med*. 2015;56:1674-80
 27. Pengel KE, Koolen BB, Loo CE, et al. Combined use of 18F-FDG PET/CT and MRI for response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1515-24
 28. Schmitz AMT, Teixeira SC, Pengel KE et al. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer subtypes. *PLoS One* 2017;12:e0176782
 29. Aukema TS, Rutgers EJ, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MT, Wesseling J, Russell NS, Valdés Olmos RA. The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:387-92.
 30. Manohar K, Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh G. Clinical utility of F-18 FDG PET/CT in recurrent breast carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2012;33:591-6
 31. Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HW, Cristofanilli M, Macapinlac HA. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. *Radiology*. 2008;247:189-96
 32. Lecouvet FE, Talbot JN, Messiou C et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with Magnetic Resonance Imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer*. 2014;50:2519-31
 33. Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of Biomarkers Including 18FDG-PET/CT for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21:5460-8
 34. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W, Jenicke L, Habermann CR, Avril N, Dose-Schwarz J. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19:1249-54
 35. Stabin MG. Proposed addendum to previously published fetal dose estimate tables for 18F-FDG. *J Nucl Med*. 2004;45:634-5
 36. Takalkar AM, Khandelwal A, Lokitz S, Lilien DL, Stabin MG. 18F-FDG PET in pregnancy and fetal radiation dose estimates. *J Nucl Med*. 2011;52:1035-40
 37. van Kruchten M, de Vries EGE, Brown M, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Dierckx RAJO, Schröder CP, Hospers GAP. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2013;14:e465-e475
 38. van Kruchten M, Glaudemans AW, de Vries EF, Beets-Tan RG, Schröder CP, Dierckx RA, de Vries EG, Hospers GA. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma. *J Nucl Med*. 2012;53:182-90
 39. Kumar M, Salem K, Tevaarwerk AJ et al.. Recent Advances in Imaging Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61:172-6
 40. Gebhart G, Lamberts LE, Wimana Z et al. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial. *Ann Oncol*. 2016;27:619-24
 41. Lamberts LE, Williams SP, Terwisscha van Scheltinga AG et al. Antibody positron emission tomography imaging in anticancer drug development. *J Clin Oncol*. 2015;33:1491-504

New horizons for PET and noninvasive imaging: from research to clinical routine

Interview with prof. dr. Juhani Knuuti



Professor at the University of Turku, Juhani Knuuti is director of the Turku PET Centre. Established in the 1970s, and with a National status since 1996, the Turku PET Centre is a Finnish Research Institute for the use of short-lived positron emitting isotopes in the field of medical research. The functions of Turku PET Centre are based on the agreement between the University of Turku, the Åbo Akademi University and the Turku University Hospital. All facilities are located in the University campus and clinics. The Centre uses 4 cyclotrons, 26 hot cells for GMP and non-GMP tracer production, 3 PET/CT scanners, 1 brain PET scanner (HRRT), PET/MRI (3.0T), 1 animal PET/CT scanner and digital ultrasound systems. Professor Knuuti has as main research field in noninvasive imaging using PET, SPECT, echocardiography, MRI and CT in cardiovascular diseases. Working actively in the European Society of Cardiology (ESC) and European Association of Nuclear Medicine (EANM) Professor Knuuti

is currently a Senior Associate Editor of the European Heart Journal - Cardiovascular Imaging and is visiting the Netherlands in the context of a sabbatical at the LUMC.

Since the 1970s the Turku PET Centre has contributed significantly to the development and outreach of PET in Europe. What place does the Turku PET Centre hold between its collaborating partners, the University of Turku, the Turku University Hospital and the Åbo Akademi University?

The Turku PET Centre in Turku, Finland, is a joint research institute of these three hosts. The Centre has been in the core of the strategies of these hosts and that has granted excellent stability of funding. In addition, the Ministry of Education has also granted the Centre a national role in developing and testing novel imaging methods for PET in Finland. Beyond that, the centre also provides clinical services for Finland when more rare scans are needed.

Would you please take us with you on your journey from being educated as a medical doctor to being professor and director of the Turku PET Centre in Finland?

I think I was just very lucky, as during my residency at Turku University Hospital, the first real PET scanner was purchased for the hospital in 1988. I was happy to be one of the first fellows performing the cardiac PET studies. At that time many currently standard functions were non-existing.

We developed routine quantitation of cardiac glucose uptake, and also novel methods for patient preparation such as insulin clamping and nicotinic acid derivative acipimox therapy, to enhance myocardial uptake and image quality for FDG PET in the early '90s. Since those times, I have been working with various cardiac imaging methods. I was chosen director of the Centre in 1996 when I was only 36 years old. Thereafter, the Centre has grown to the current size with 4 cyclotrons, 26 hotcells and 8 PET scanners, run by about 200 people. This visit in Leiden is actually my first longer sabbatical after directing the centre now for 24 years.

Your principal field of research is related to noninvasive imaging in cardiovascular diseases. The golden years of nuclear cardiology were lived more than twenty years ago. With the development of new technologies, are we witnessing a revival for nuclear cardiology? Upon which aspects is this comeback based?

My personal view is that quantitation of myocardial perfusion is a game-changer in perfusion imaging. The other technique that has been facilitating the success is the hybrid imaging either with computed tomography or magnetic resonance imaging. Together these innovations make the noninvasive guidance of therapy feasible. In recent studies we have noticed very high clinical therapy adherence to the findings of cardiac quantitative hybrid PET/CT imaging and feasibility to predict the outcome.

You have been working with new technologies for noninvasive imaging in cardiovascular diseases. What can be expected from PET in this field? New tracers? New scanners? What has been the most remarkable finding so far?

Earlier I mentioned the quantitation as that is unique for PET. The future development is dependent on the development of two major issues: the specific molecular imaging tracers and the total-body scanner technology. I already see now that novel specific tracers for angiogenesis, fibrosis development and inflammation are entering clinical use. The total-body PET scanners that can image whole body, or at least the torso with one shot, are coming. This will revolutionize the PET field both for science and clinical routine. With this technology dynamic and completely non-invasive imaging of the whole body finally becomes possible. In clinical work the scan duration of the whole body scan will take less than a minute with clearly better sensitivity reducing the radiation dose to very low.

As Director of the PET Centre, what are your aims for the coming years, research wise? And from a business point of view?

My own research has always been focused on multimodality cardiac imaging studies from basic science projects to clinical studies. I have had the privilege of having also all other imaging methods in my Centre including computed tomography, MRI and ultrasound, which can be used for research and clinical services. The methods are applied to solve clinical questions of various cardiac diseases, but also novel imaging methods are investigated and developed. One of the main tasks of the Centre has been the collaboration with pharma industry in projects that utilize imaging.

Besides generator-based PET tracers as Rubidium, cardiac CZT (Cadmium Zinc Telluride) gamma cameras have become popular for myocardial perfusion quantitation. Is this CZT-technology an alternative to the use of Rubidium?

This new technology has already improved gamma imaging significantly by reducing radiation doses. In my opinion, the success also depends on how soon we can apply quantitation of myocardial perfusion using the CZT gamma cameras. I personally believe that quantitation is possible, potentially with specific technetium labelled tracers.

In terms of technical developments such as PET/MR, which future developments do you hope for? Will the new total body PET scanner be a real game changer in the next years?

There are already prototypes of total body scanners and personally I believe that there will be such extra wide field scanners coming to market in the following years. They may not be two meters long due to too high costs, but almost the same benefits can be achieved using a scanner with axial field of view of about one meter.

Staying in the Netherlands for one year, which differences do you observe in the field of nuclear medicine, radiochemistry or otherwise? What is your opinion on Dutch nuclear medicine research? What could we learn from the Finnish ways in radiochemistry, radionuclide production or nuclear medicine? Which ideas or findings will you take home from the Netherlands?

During my sabbatical, I have been focusing primarily on cardiac research projects that are involving many imaging modalities. I have been lucky to have a long term collaboration

with the cardiac imaging team in LUMC and I have been working with patient datasets both from Turku and the LUMC. The Netherlands is definitely at the forefront of science also in nuclear medicine with number of strong groups. I have enjoyed my time in Leiden old town, which is very beautiful and cozy. Leiden is the correct size of city for me as everything is nearby and reachable by bike.

In Finland, the PET imaging and radiochemistry research has been a bit more centralized so that isotope production, radiochemistry synthesis and imaging capacity for animals and humans is exceptionally good in Turku. That has attracted nearly 200 people just for PET related research as well as it allows a wide variety of services for clinics and pharma industry.

The current COVID-19 pandemic is causing many repercussions for other areas of clinical care, including nuclear medicine. What will be the impact on nuclear medicine research? Stagnation in the implementation of ongoing projects and future grants?

Actually, the pandemic has caused just the opposite reaction. Being an editor of an European imaging journal, I have noted a record high submission of scientific papers. The increase in submissions is amazing, more than 50%. It is likely that lockdown has allowed scientists to concentrate on writing the pending scientific reports. Of course, the pandemic has prevented many ongoing projects to recruit patients but I hope the interruption will be short.

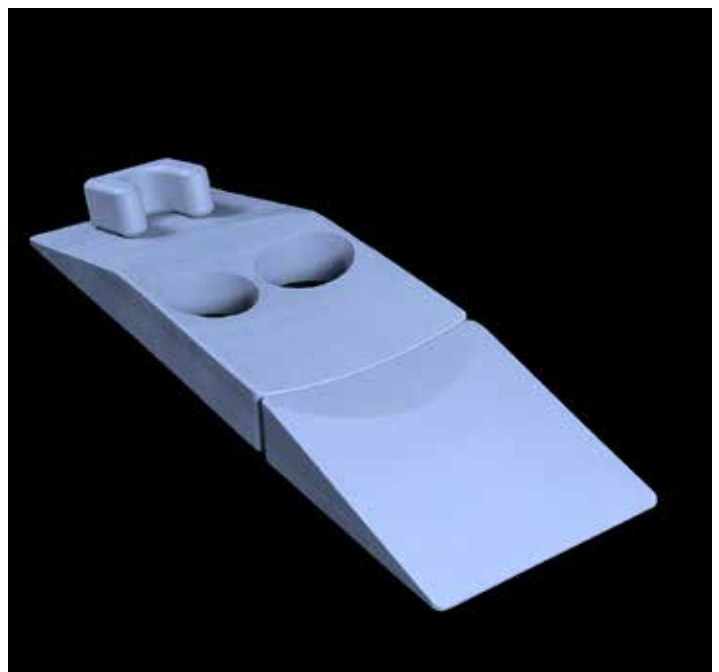
juhani.knuuti@tyks.fi ♦

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Verkorte Productinformatie Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteïnizing hormone-releasing hormone (LHRH)*-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is contra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisonol. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/L. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Aan patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Xofigo verhoogt het risico op botfracturen, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, *low Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid, botfractuur; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie, osteoporose. **Handelsvorm:** injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 10/2019. **Versie:** november 2019. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-1



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



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

UITGAVEN ABONNEMENT VACATURES NIEUWS AGENDA OPLEIDINGEN ADVERTEREN REDACTIE

Laatste uitgave

Maart 2019

IREVIEW 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 beslisveiligheidsnormen

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

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Moleculaire beeldvorming en beeldgeleide therapie



Binnen de afdeling Radiologie van het LUMC is sinds 2020 een leerstoel 'Moleculaire beeldvorming en beeldgeleide therapie' ingericht. Het belang van deze leerstoel en de relatie tussen de twee aspecten van de leerstoel worden toegelicht door prof. dr. Fijfs W.B. van Leeuwen.

"Als eerste, dank aan de redactie voor de uitnodiging om mijn recent verkregen leerstoel toe te lichten! In het kort is het mijn intentie om met behulp van deze leerstoel de inzet van moleculaire beeldvorming te vergroten op het gebied van beeldgeleide therapie.

De mogelijkheid om met farmaca inzichten te krijgen in de moleculaire eigenschappen van weefsels en ziektes speelt bij iedereen tot de verbeelding en de potentiële toepassingen hiervan lijken vooralsnog oneindig. Binnen de nucleaire geneeskunde ligt hierbij nu veelal de nadruk op PET-diagnostiek. Natuurlijk kan niet-invasieve moleculaire beeldvorming ook met andere modaliteiten zoals SPECT en, misschien belangrijker, kan het zeer effectief ingezet worden om therapeutische ingrepen

te sturen. Dit laatste creëert een waardevolle uitbreiding van het klinische takenpakket binnen de nucleaire geneeskunde. Het zal niet zo zijn dat in de toekomst ineens alle precisie therapie volledig onder de beeldvormende disciplines moet komen te vallen, maar een verbreding van de rol van de beeldvormende disciplines in de patiëntenbehandeling zou volgens mij wel op zijn plek zijn. In de afgelopen jaren, onder andere gedreven door het somatostatine werk uit het ErasmusMC en PSMA-initiatieven zoals in Heidelberg en München (Duitsland), zien we gelukkig op Europees vlak een toenemende verschuiving ontstaan richting het gebruik van moleculaire beeldvorming technieken voor de sturing van medicijnen in de vorm van radio-isotopen (theranostics). Theranostische toepassingen worden gesteund door het feit dat de nucleaire geneeskunde afdelingen veelal hun eigen poli hebben voor de behandeling met radio-isotopen. Daarmee is een eerste stap gezet in de normalisatie van de medische verhoudingen. Ook op het gebied van de meer technisch georiënteerde toepassing van lokale behandeling zijn er volop mogelijkheden om beeldvorming in te zetten. De welbekende schildwachtklier procedure heeft bijvoorbeeld aangetoond dat de lokale opname van farmaceutica ook gebruikt kan worden om 'interventies' te begeleiden. Verbazingwekkend genoeg - in ieder geval verbazingwekkend voor mij - lijkt er in Nederland vandaag de dag minder animo voor de werkvelden van 'interventie nucleaire geneeskunde' en 'radiogeleide chirurgie'. Dit terwijl de interesse hiervoor op Europees vlak toeneemt en moderne concepten

zoals radioembolizatie, beeldgeleide chirurgie, hybride radiofarmaca en gerichte biopsie nieuwe deuren kunnen openen voor de nucleaire geneeskunde. Misschien komt de beperkte interesse hiervoor in Nederland omdat hier, in tegenstelling tot bijvoorbeeld in Spanje, nucleair geneeskundigen veelal geen sturende rol hebben in de uitvoering van deze ingrepen. De vraag is waarom? Ik weet 't niet! Heeft het met de opleiding te maken of de rolverdeling in Nederlandse ziekenhuizen? Persoonlijk vind ik het een gemiste kans. Vanuit een technisch perspectief (zowel chemisch als instrumenteel) zie ik namelijk vooral mogelijkheden. Ik zie daarbij potentie in de diversiteit van moleculaire beeldvorming technieken en denk dat het creëren van symbiose tussen technieken ('beste van twee werelden' concept) oplossingen kan bieden voor medische uitdagingen. Bijvoorbeeld, hoe een preoperatieve SPECT-scan van PSMA-positieve lymfeklieren (in bewezen PET positieve patiënten) gebruikt kan worden om een DROP-IN gamma probe op een 'GPS-achtige manier' naar de laesies te navigeren. Of door nucleaire beeldvorming slim te combineren met andere modaliteiten zoals magnetische resonantie, ultrasound of fluorescentie. Maar aangezien de nadruk van mijn eigen onderzoekslijnen over het algemeen ligt bij het creëren van dit soort combinaties en mogelijkheden, kan het natuurlijk zijn dat ik hierin misschien niet geheel objectief ben. Wat interventie nucleaire geneeskunde in mijn ogen óók biedt is een kans om uit te breiden richting niet-oncologische toepassingen. Omdat de detectie technisch gezien gedreven is door het isotoop (en

niet de receptor), betekent dit dat initiatieven die gericht zijn op alternatieve medische toepassingen, bijvoorbeeld binnen de infectie ziekten, voort kunnen bouwen op al gerealiseerde innovaties.

Translatie

Natuurlijk vormt de klinische translatie van technieken ook een essentieel onderdeel van deze leerstoel. Bij het bewerkstelligen van translatie naar de patiënt ("van molecuul/ instrument naar patiënt") komt alleen wel veel meer kijken dan het veelal bekende doen van *in vitro* experimenten en gebruik van proefdiermodellen.

Ok, het microdosing principe biedt ons vakgebied mogelijkheden om relatief gemakkelijk first-in-man toepassingen te bewerkstelligen. De maatschappelijke vraag is alleen wel of daardoor de nadruk moet komen te liggen bij die 'first' en de daarbij horende wetenschappelijke publicaties? Volgens mij moeten we juist gezamenlijk streven naar het introduceren van nieuwe technieken die de routine zorg helpen verbeteren. Uiteindelijk is de klant koning en in ons geval zijn dat dus de patiënten. Hierbij komt, bijna vanzelfsprekend, ook een groot stuk ondernemerschap en maatschappelijke betrokkenheid

om de hoek kijken. Dit betekent dat we expertise moeten bundelen om gezamenlijk vooruit te komen. Belangrijk daarbij is wel dat we geen 'animal farm achtige taferelen' creëren, maar juist dat iedereen (technisch personeel, wetenschappers, artsen, patiënten en industrie) vanuit zijn/haar inhoudelijke expertise een bijdrage moet kunnen leveren. Hiermee creëren we een werkomgeving waarbinnen we samen werken aan het ontwikkelen en valoriseren van beeldvormende technieken die een breed toepassingsgebied beslaan."

f.w.b.van_leeuwen@lumc.nl ♦



VIZAMYL NL Prescribing Information

VERKORTE BIJSLUITER

VIZAMYL 400 MBq/mL solution for injection

Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC). Voor volledige informatie raadpleeg de SPC. Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen. Verdere informatie op aanvraag.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN WERKZAME BESTANDDELEN:

Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (18F) 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.

FARMACEUTISCHE VORM: Oplossing voor injectie.

THERAPEUTISCHE INDICATIES: VIZAMYL is een radiofarmaca geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (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: Dosering: Volwassenen: De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (18F) intraveneus toegediend (als een bolus binnen ca. 40 seconden). Het injectievolume mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. **Wijze van toediening:** VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De activiteit van flutemetamol (18F) moet onmiddellijk vóór injectie worden gemeten met een dosiskalibrator. Injectie van VIZAMYL via een korte intraveneuze katheter (ca. 12,5 cm of korter) beperkt de mogelijkheid van adsorptie van de werkzame stof door de katheter. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik. Het mag niet worden verdund. 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.

CONTRA-INDICATIES: Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 van de SPC vermelde hulpstoffen(fen).

BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK: Mogelijkheid van overgevoeligheids- of anafylactische reacties. Nier-/leverinsufficiëntie: Flutemetamol (18F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting.

Interpretatie van VIZAMYL-beelden: VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PETscans met flutemetamol (18F). 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 spectrumkleurenschaal. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof. Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor

een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare Mrof CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: Met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementiën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie).

De werkzaamheid van flutemetamol (18F) voor het voorspellen van de ontwikkeling van AD of het monitoren van de respons op therapie is niet bewezen (zie rubriek 5.1). Bepaalde scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldvervalsing, wat kan leiden tot interpretatiefouten. Voor gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de locatie van de grijze stof en van grens tussen witte en grijze stof op de PET-scan, en waarbij er een recente geregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PETradioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verduidelijken.

Na de procedure. Nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmaca bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie. Dit radiofarmaca bevat tot 41 mg (of 1,8 mmol) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepaald dieet volgen.

BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN: Anafylactische reactie, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshyposthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrexie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld

FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:

Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATcode: V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R).

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:

GE Healthcare AS, Nydveien 1, NO-0485 Oslo, Noorwegen

NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN:

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

DATUM: SPC gedateerd 16 januari 2020; verkorte bijsluiter gedateerd 11 maart 2020

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.: Benelux.PVcomplaint@ge.com of Tel. (+31) 040 2991000.

Alfastralers voor de behandeling van nierkanker

Interview met dr. Sandra Heskamp



Eind 2019 kende het KWF Kankerbestrijding subsidie toe aan het project "Radionuclidetherapie met alfastralers voor de behandeling van nierkanker" in het kader van het Alpe d'HuZes/ KWF-programma. Projectleider en hoofdonderzoeker van het project is dr. Sandra Heskamp (Enschede, 1985). Gepromoveerd in 2014 aan de Radboud Universiteit Nijmegen ontving dr. Sandra Heskamp in 2016 een VENI-beurs (projectonderzoek "Voorspellen van de anti-tumor respons na behandeling met immunotherapie") van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) en hetzelfde jaar won ze de Bas Mulder Award van de KWF. Ze is tegenwoordig als assistent professor verbonden aan de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde van het Radboudumc.

In 2014 bent u gepromoveerd op het onderwerp moleculaire beeldvorming van receptor-tyrosinekinasen in kanker en in 2016 ontving u een VENI-beurs met

een project over voorspelling van de anti-tumorrespons na behandeling met immunotherapie. Hoe groot is de switch geweest naar uw huidige onderzoek? Is er een rode draad te vinden?

De rode draad in mijn onderzoek is dat ik moleculaire beeldvorming gebruik om de effecten van kankerbehandelingen te onderzoeken. Tijdens mijn promotie onderzoek heb ik geleerd wat de mogelijkheden en beperkingen zijn van deze beeldvormende technieken en die kennis gebruik ik dagelijks in mijn huidige onderzoek. In mijn VENI project label ik immuun checkpoint remmers (bijv anti-PD-L1 antilichamen) met zirconium-89 om het gedrag van deze medicijnen in het lichaam van muizen en patiënten te bestuderen met behulp van PET. Op dit moment is het moeilijk om van tevoren te voorspellen welke patiënten baat hebben bij de behandeling met immuun checkpoint remmers. Eén van onze onderzoeksvragen is of we met behulp van zirconium-89 gelabelde PD-L1 antilichamen de therapie respons beter kunnen voorspellen. Op dit moment onderzoeken we dit bijvoorbeeld in patiënten met hoofd-hals kanker. Dit doen we in samenwerking met UMC Groningen, VUMC, Erasmus MC en LUMC. Tevens gebruiken we deze beeldvormende technieken om de biologie van PD-L1 in vivo te bestuderen. Zo hebben we bijvoorbeeld aangetoond dat PD-L1 expressie in tumoren omhoog kan gaan na bestraling en dit effect kunnen we op een niet-invasieve wijze meten met PD-L1 imaging.

Nierkanker is een agressieve vorm van kanker die moeilijk is te behandelen met conventionele

behandelingen zoals chemotherapie. Waarop wordt het mogelijke gebruik van radionuclide therapie met alfastralers gebaseerd? Zijn alfastralers een vorm van doelgerichte therapie?

Alfadeeltjes zijn zeer cytotoxisch, ze hebben een hele hoge energie en korte dracht in weefsel (m.a.w. een hoge LET). Hierdoor kunnen ze direct DNA dubbelstrengs breken veroorzaken, een vorm van DNA schade die zeer moeilijk te repareren is en waaraan tumorcellen dood gaan. Alfastralers op zich zijn niet doelgericht, maar in dit onderzoek koppelen we de alfastraler (^{225}Ac) aan girentuximab. Dit antilichaam bindt heel specifiek aan CAIX, een eiwit dat tot overexpressie komt op heldercellige niertumoren. Op deze manier kunnen we alfastralers toch doelgericht naar de tumor brengen.

Kunt u in het kort uw onderzoek samenvatten? Zullen patiënten worden geïncubeerd? Of is het onderzoek uitsluitend preklinisch? Hoeveel jaar zal het project in beslag nemen? Zullen de uitkomsten de basis vormen voor verdere studies met alfastralers?

Het onderzoek bestaat uit twee delen. Als eerste zullen we in muizen onderzoeken in hoeverre ^{225}Ac -gelabeld girentuximab zich ophoopt in tumoren en gezonde weefsels. Hierbij kijken we ook naar de dochter radionucliden, omdat we weten dat deze vrij kunnen komen van het antilichaam en elders in het lichaam toxiciteit kunnen veroorzaken. Dit zullen we vergelijken met de verdeling van de PET tracer ^{89}Zr -gelabeld girentuximab. Deze radiotracer wordt momenteel in onze kliniek gebruikt om heldercellige

niertumoren zichtbaar te maken. Tevens onderzoeken we de effectiviteit en toxiciteit van ^{225}Ac -gelabeld girentuximab in muizen. In het tweede deel van de studie combineren we de kennis van de muizen experimenten met de ^{89}Zr -girentuximab PET scans van patiënten met heldercellig niercelcarcinoom. Op basis daarvan bouwen we een dosimetrie model om uit te rekenen of het mogelijk is om een dosis ^{225}Ac -girentuximab te selecteren die zowel effectief als veilig is voor patiënten. Ondanks dat dit project dus voor een groot deel uit preklinische studies bestaat proberen we met de dosimetrie de eerste stap te zetten richting de klinische toepassing.

Met het toenemend gebruik van CT, MRI en ook PET/CT worden er tegenwoordig veel niertumoren bij toeval ontdekt. Een deel van deze zogenaamde incidentalomas betreft nierkanker. Is het project specifiek gericht op niercelkanker of worden andere soorten nierkanker geïnccludeerd?

In dit project richten we ons specifiek op heldercellig nierkanker, dit is met 85% de meest veelvoorkomende vorm van nierkanker. Het is tevens een van de meest agressieve varianten, 5 jaar na diagnose is slechts 10% van de patiënten nog in leven. Deze tumoren hebben een specifieke mutatie in het von-hippel-lindau (VHL) gen wat onder andere leidt tot een sterk verhoogde expressie van CAIX. Daarom komen deze specifieke tumoren in aanmerking voor beeldvorming en behandeling met het antilichaam girentuximab, dat specifiek aan CAIX bindt.

Met alfastralers is geen beeldvorming mogelijk. Welke diagnostische tracers zullen worden gebruikt voor dosimetrie en het monitoren van de respons?

Het klopt dat alfastralers niet geschikt zijn voor beeldvorming. Sommige

alfastralers zenden wel gamma deeltjes uit, maar de toegediende dosis is vrijwel altijd te laag om dit goed zichtbaar te maken met SPECT. Daarom maken wij in dit project gebruik van ^{89}Zr -gelabeld girentuximab. Met behulp van PET kunnen we dan heel precies kwantificeren hoeveel van het gelabelde antilichaam zich ophoopt in tumor en normaal weefsel. Het is echter goed mogelijk dat de verdeling van ^{89}Zr -gelabeld girentuximab niet 100% overeenkomt met de verdeling van ^{225}Ac en zijn dochterradiationucliden. Daarom zijn de muizen experimenten zo belangrijk, want die maken het mogelijk om deze verschillen in detail te bestuderen. Vervolgens zullen we deze informatie gebruiken om modellen te bouwen om met behulp van de ^{89}Zr -girentuximab scans toch goede dosimetrie uit te kunnen voeren voor ^{225}Ac -girentuximab.

In de gezamenlijke editie van het TvNG met MemoRad van december 2019 sprak u de verwachting uit van een toekomstige groei in radionuclide therapie met alfastralers. Voor welke andere maligne tumoren wordt zo'n toepassing verwacht? Wordt er momenteel veel onderzocht op preklinische basis?

Er vindt momenteel heel veel preklinisch onderzoek plaats naar alfastralers en er zijn op klinisch gebied al veelbelovende resultaten geboekt met bijvoorbeeld PSMA liganden voor de behandeling van prostaatkanker. Ik verwacht dat het aantal klinische studies met alfastralers toe zal nemen de komende jaren. Echter, voordat we dit op grote schaal kunnen toepassen is de beschikbaarheid van alfastralers nog een groot struikelblok. Gelukkig vindt er op dit moment zowel wereldwijd als in Nederland veel onderzoek plaats naar alternatieve productie methoden voor alfastralers zoals ^{225}Ac en ^{212}Pb .

De huidige COVID-19 pandemie heeft veel impact op de rest van de klinische zorg, hierbij de nucleaire geneeskunde inbegrepen. Is dat ook zo geweest voor de research? Lopen projectonderzoeken veel vertraging op? Zal dat van invloed zijn voor de subsidievormen?

De COVID-19 pandemie heeft heel veel impact op het onderzoek. Sinds half maart hebben wij alle onderzoekslaboratoria gesloten, worden er geen patiënten meer geïnccludeerd in klinische studies en werken alle onderzoekers vanuit huis. Voor sommige onderzoekers is dat niet zo'n probleem omdat er nog voldoende data zijn om uit te werken tot een wetenschappelijke publicatie. Maar het merendeel van de promovendi en post-docs is bezig met grote experimenten die nu allemaal gestopt zijn. Uiteraard leidt dit tot flinke vertraging. Maar we zien ook dat het op dit moment noodzakelijk is voor de samenleving en passen ons hierop aan. Ik ben trots als ik zie hoe mijn groep dit oppakt. Binnen enkele dagen hebben we de switch gemaakt van face-to-face meetings naar skype, zoom en andere vormen van digitaal overleg en onderwijs. Daarnaast dragen veel van onze onderzoekers op hun eigen manier een steentje bij om de crisis te verlichten. Bijvoorbeeld klinische onderzoekers die diensten draaien op de covid-19 afdelingen, maar ook onderzoekers die boodschappen doen voor zieken of schoonmaakdiensten draaien in het ziekenhuis zodat patiënten veilig opgevangen kunnen worden. Dus ja, we lopen flinke vertraging op qua onderzoek en het zal een puzzel worden hoe we dit straks weer gefaseerd op kunnen bouwen op het lab en de klinische afdeling. Maar als ik de veerkracht zie van onze onderzoeksgroep in deze crisis situatie dan weet ik zeker dat we dit samen op kunnen lossen.

sandra.heskamp@radboudumc.nl ♦

Biomarkers in de differentiaal diagnostiek van dementie; Liquor merkstoffen en moleculaire beeldvorming



F.E. Reesink

September 18, 2019
Rijks Universiteit Groningen

Promotores

Prof. P. P. De Deyn, MD, PhD
Prof. R. A. J. O. Dierckx, MD, PhD

Co-promotores:

A. T. M. Willemsen, PhD
B. M. de Jong, MD, PhD

Dementie is de meest voorkomende hersenziekte en in 60 tot 70% betreft het de ziekte van Alzheimer (1). Een correcte diagnose helpt bij het vaststellen van optimale zorg en de begeleiding in het ziekteproces. Met behulp van biomarkers, kenmerkende ziektefactoren in weefsel of lichaamsvloeistoffen, kan een diagnose worden gesteld of de ernst van een ziekte worden gemeten. Een betrouwbare biomarker markeert een onderdeel van het ziekteproces in een vroeg stadium, zodat een hersenziekte

vroeg kan worden aangetoond en kan worden onderscheiden van andere hersenziekten (2). Dit proefschrift richt zich op de biomarkers in de differentiaal diagnostiek van dementie; Merkstoffen in de liquor of cerebrospinaal vocht (CSF) en in de moleculaire beeldvorming.

In het eerste deel van het proefschrift worden de liquorbiomarkers beschreven om de ziekte van Alzheimer (AD) en andere vormen van dementie vast te stellen. Het liquor-profiel van AD wordt gekarakteriseerd door een verlaagde concentratie Amyloid-beta ($A\beta$) en een verhoogde concentratie Tau en gefosforyleerd Tau (p-Tau) (3). De liquorbiomarkers zijn onderzocht in een grote en diverse patiëntenpopulatie van een geheugenpolikliniek: patiënten met AD (512) en andere typen dementie (272), psychiatrisch ziektebeeld (135) en subjectieve geheugenklachten (135) (4). Pathologisch onderzoek kon bij een deel van de patiënten worden verkregen en de neuropathologische diagnose ondersteunde in 85% de klinische diagnose en in 94% werd op basis van de uitslagen van de liquorbiomarkers de neuropathologische verandering correct gemeten. Er was echter overlap van het AD liquor-profiel met andere vormen van dementie, met name in Dementie met Lewy lichaampjes (DLB, 47%), Corticobasale Degeneratie (CBD, 38%) en in 30% in Frontotemporale dementie (FTD) en Vasculaire dementie (VaD). De conclusie is dat de liquorbiomarkers nuttig zijn om de ziekte van Alzheimer vast te stellen, maar nog onvoldoende kunnen differentiëren tussen de

andere vormen van dementie en dat nog specifiekere biomarkers noodzakelijk zijn. Een andere potentiële liquorbiomarker die is onderzocht is α -Synucleine, een eiwit dat stapelt in de hersenen van patiënten met Parkinson-syndromen zoals DLB, om dementie van het type DLB te onderscheiden van AD. Voor het onderzoek zijn de volgende aantallen patiënten geïnccludeerd: 35 met DLB, 63 met AD, 18 met de ziekte van Parkinson (PD) en 34 met subjectieve geheugenklachten (SMC). In dit onderzoek bleek de concentratie α -Synucleine in de liquor helaas niet de verschillende ziektebeelden significant te kunnen onderscheiden ($p=0,16$) (5).

In het tweede deel van dit proefschrift, worden de Positron Emission Tomography (PET) biomarkers onderzocht in verschillende vormen van dementie. Met moleculaire beeldvorming technieken kan Amyloïd stapeling, het neuropathologische kenmerk van AD, in de hersenen worden gelokaliseerd en gekwantificeerd met behulp van ^{11}C -Pittsburgh Compound-B, (PiB) (6). ^{18}F -FDG is een merkstof voor het glucose metabolisme en fungeert als een topografische marker van verstoorde zenuwoverdracht en kan worden toegepast voor het vaststellen van neurodegeneratieve hersenziekten (7). Er wordt een literatuur overzicht gegeven over de functionele beeldvormende technieken en PET biomarkers voor FTD, een vorm van dementie die respectievelijk vaker voorkomt op jonge leeftijd (8). FTD is een heterogeen ziektebeeld

met verschillende subtypen (9). De neuropathologische kenmerken van FTD kunnen worden onderscheiden in Tau-pathologie (FTD-TAU), Ubiquitine pathologie (FTD-U of FTD-TDP) of geassocieerd met 'Fused in Sarcoma' (FUS) eiwit stapeling (FTD-FUS) (10). FTD kan een genetische oorzaak hebben en de heterogeniteit wordt weerspiegeld in uiteenlopende gedetecteerde gen-mutaties (11). Met behulp van een ^{18}F -FDG PET scan van de hersenen kan de diagnose FTD in een vroeger stadium en meer accuraat worden vastgesteld, waarbij het frontotemporale hypometabolisme correleert met de klinische symptomen (12). In hoofdstuk 6 wordt een DLB gerelateerd metabool patroon (DLB-RP) in ^{18}F -FDG PET scans geïdentificeerd, met behulp van een multivariate analyse, de 'Scaled Subprofile Model en Principal Component Analysis' (SSM PCA) (13). Multivariate metabole patronen bleken uit eerder onderzoek neurodegeneratieve ziektebeelden zoals AD en PD te kunnen vaststellen (14). In een cohort van 19 DLB patiënten en 19 gezonde vrijwilligers hebben we een DLBRP vastgesteld, wat vervolgens werd gevalideerd in een onafhankelijk Belgisch cohort van 37 DLB patiënten en 20 gezonde vrijwilligers. Het DLB-RP wordt gekarakteriseerd door een relatief hypometabolisme van de occipitale- en visuele cortex, pariëtale cortex en lateraal frontale cortex, waarbij een verhoogd metabolisme wordt gevonden in de hersenstam, cerebellum, putamen en pallidum, thalamus en de sensori-motore cortex. Er is een hoofdstuk gewijd aan gekruiste cerebellaire diaschisis (CCD) in patiënten met AD (15). CCD is een fenomeen waarin verlaagd hersenschors (corticaal) metabolisme leidt tot een verlaagd metabolisme in de kleine hersenen aan de andere zijde. Het cerebellum wordt vaak gebruikt als een referentie gebied in de analyse van de PET scans,

omdat dit gebied meestal relatief gespaard blijft in het ziekteproces of pas in een zeer laat stadium is aangedaan. Er wordt verondersteld dat bij CCD dysfunctie van de cortico-ponto cerebellaire baan zorgt voor een verminderd metabolisme van het contralaterale cerebellum 'op afstand'. Het is nog onduidelijk of de pathofysiologische verandering van functionele of tijdelijke aard is en in hoeverre dit secundair kan leiden tot een blijvende morfologische verandering. In hoofdstuk acht worden 'dual-markers' onderzocht in AD patiënten; Het regionaal cerebraal metabolisme, gemeten met ^{18}F -FDG PET, en bloeddoorstroming rCBF, gemeten met ^{11}C -PIB PET (16). De bloeddoorstroming (rCBF) wordt berekend uit de ratio van de ^{11}C -PIB -marker instroom in het aangedane gebied- ten opzichte van een referentie regio (R1) in een vroeg-stadium van PIB opname (early of ePIB). In het onderzoek worden in 15 PIB positieve (+) en 15 PIB negatieve (-) patiënten de rCBF en ePIB vergeleken met de ^{18}F -FDG PET opname. De patiënten werden geclassificeerd op basis van de visuele beoordeling in PIB-positief en PIB-negatief en vervolgens is de rCBF van de ^{11}C -PIB PET scan vergeleken met de genormaliseerde regionale ^{18}F -FDG PET opname. Er werd een sterke positieve correlatie gevonden tussen beide markers, wat suggereert dat de berekende rCBF vanuit de ^{11}C -PIB-PET scan informatie geeft die nauw gerelateerd lijkt aan het hypometabolisme op de FDG PET scan. In hoofdstuk negen worden de voorlopige uitslagen beschreven van de 'Dual PET' studie; de combinatie van ^{11}C -PIB- en ^{18}F -FDG PET scans in patiënten met Milde Cognitieve Stoornissen (MCI), waarschijnlijke AD, waarschijnlijke DLB, FTD en gezonde vrijwilligers. Een "geblindeerde" expert, zonder kennis van de klinische symptomen of kenmerken van de geïncludeerde

patiënten, beoordeelde de ^{11}C -PIB PET scans in PIB positief (n=44) of PIB negatief (n=45). Vervolgens zijn de ^{18}F -FDG PET scans beoordeeld in (1) een afwijkende scan met een 'klassieke' verdeling volgens het AD patroon, (2) een afwijkende scan maar een atypisch patroon voor AD of (3) een normale FDG PET scan. De PET uitslagen werden vergeleken met de klinische diagnose: Het merendeel van de patiënten met een klinische diagnose AD (18 van de 20 patiënten) hadden zowel een positieve ^{11}C -PIB PET scan als een 'klassiek AD patroon' op de ^{18}F -FDG PET scan. Een 'atypisch patroon' op de FDG PET en PIB-positieve PET scan waren patiënten met ook klinisch een atypische AD syndroom; zoals het corticobasale syndroom (CBS), primaire progressieve afasie (PPA) en posterieure corticale atrofie (PCA). In een minderheid van de patiënten (9 %) was er sprake van een positieve ^{11}C -PIB PET scan maar een als normaal beoordeelde ^{18}F -FDG PET scan met normaal metabolisme, passend bij een vroege vorm van AD. De dementie patiënten met een ^{11}C -PIB-PET negatieve scan werden merendeels klinisch gediagnosticeerd als een FTD. In 35% van de ^{11}C -PIB- PET negatieve patiënten was het ^{18}F -FDG PET patroon echter wel geclassificeerd als een "klassiek AD" patroon: De klinische diagnoses van deze patiënten betroffen respectievelijk DLB, FTD, andere (nog onbekende vorm van) dementie en een patiënt had Obstructief Slaap Apneu Syndroom (OSAS). Derhalve blijkt de patroonherkenning op de ^{18}F -FDG PET scan niet specifiek voor de diagnose AD.

Biomarkers kunnen in een vroeg stadium dementie vaststellen en tussen verschillende typen dementie differentiëren. De verwachting is dat wanneer toekomstige trialmedicatie effectief zal zijn, het belang van biomarkers zal toenemen. CSF

biomarkers zijn reeds geïncorporeerd in de huidige klinische criteria voor de diagnose AD vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit vergeleken met gezonde vrijwilligers (17). Recent heeft de 'NIA-AA' werkgroep de AD biomarkers gedefinieerd en gegroepeerd volgens de 'A/T/N classificatie' voor diagnostische wetenschappelijke criteria en therapeutische trials in markers voor A β depositie, Tau pathologie en Neurodegeneratie (18). Wanneer het niet mogelijk is om een lumbaalpunctie te verrichten of als de liquorbiomarkers geen duidelijkheid verschaffen dan kunnen PET biomarkers uitkomst bieden voor de dementie diagnostiek. De aanvullende diagnostische waarde voor de ¹¹C-PIB- PET scan voor het vaststellen van de diagnose AD is 35% (19). Een ¹⁸F-FDG PET scan kan worden gebruikt als een minder specifieke marker voor neurodegeneratie en als topografische marker en differentiëren van de verschillende dementiesyndromen (20). Technische ontwikkelingen gebaseerd op de single-molecule array (Simoa) (21) zijn veelbelovend voor het ontwikkelen van bloedbiomarkers voor het vaststellen van A β depositie, Tau pathologie en Neurodegeneratie zoals 'Neurofilament light chain' (22). Ook zijn er TAU markers voor PET ontwikkeld, zoals THK5317, THK5315, AV-1451 en PBB3 waarvan de diagnostische waarde nog wordt onderzocht (23). Hopelijk draagt een juiste en vroege vaststelling van de diagnose bij aan de toekomstige therapie voor dementie.

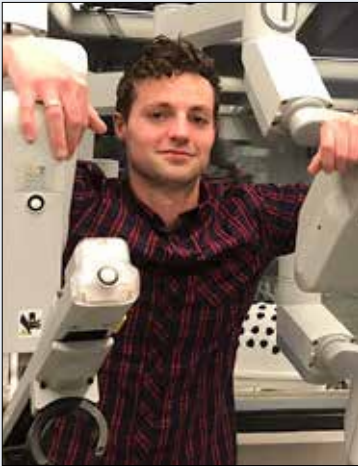
f.e.reesink@umcg.nl ♦

Referenties

1. Association A, Alzheimer's Association, Association A. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2015. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.003
2. Davies P, Resnick J, Resnick B, et al. Consensus report of the working group on: "Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease." In: *Neurobiology of Aging*. ; 1998. doi:10.1016/S0197-4580(98)00022-0
3. Knopman DS, Haeberlein SB, Carrillo MC, et al. The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Research Framework for Alzheimer's disease: Perspectives from the Research Roundtable. *Alzheimer's Dement*. 2018. doi:10.1016/j.jalz.2018.03.002
4. Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*. 2012;78(1). doi:10.1212/WNL.0b013e31823ed0f0
5. Reesink FE, Lemstra AW, Van Dijk KD, et al. CSF α -synuclein does not discriminate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2010;22(1). doi:10.3233/JAD-2010-100186
6. Schilling LP, Zimmer ER, Shin M, et al. Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dement e Neuropsychol*. 2016. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1002003
7. Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography: Human brain function and biochemistry. *Science* (80-). 1985. doi:10.1126/science.2860723
8. Reesink FE, De Deyn PP. Nuclear Imaging in Frontotemporal Dementia.; 2014. doi:10.1007/978-3-642-54307-4_15
9. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-1554. doi:10.1212/WNL.51.6.1546
10. Armstrong RA, Ellis W, Hamilton RL, et al. Neuropathological heterogeneity in frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 proteinopathy: A quantitative study of 94 cases using principal components analysis. *J Neural Transm*. 2010;117(2):227-239. doi:10.1007/s00702-009-0350-6
11. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YAL, Fox NC, Van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: A review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(5):476-486. doi:10.1136/jnnp.2010.212225
12. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130(10):2616-2635. doi:10.1093/brain/awm177
13. Spetsieris PG, Ko JH, Tang CC, et al. Metabolic resting-state brain networks in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(8):2563-2568. doi:10.1073/pnas.1411011112
14. Teune LK, Bartels AL, De Jong BM, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord*. 2010. doi:10.1002/mds.23291
15. Reesink FE, García DV, Sánchez-Catasús CA, et al. Crossed Cerebellar Diaschisis in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2018. doi:10.2174/1567205015666180913102615
16. Peretti DE, García DV, Reesink FE, et al. Relative cerebral flow from dynamic PIB scans as an alternative for FDG scans in Alzheimer's disease PET studies. *PLoS One*. 2019. doi:10.1371/journal.pone.0211000
17. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on

- Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
18. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2018. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
 19. Lage C, Suarez AG, Pozueta A, et al. Utility of Amyloid and FDG-PET in Clinical Practice: Differences between Secondary and Tertiary Care Memory Units. *J Alzheimer's Dis.* 2018. doi:10.3233/JAD-170985
 20. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014. doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0
 21. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007;69(24):2197-2204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24
 22. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, et al. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2017. doi:10.1001/jamaneurol.2016.6117
 23. Chiaravalloti A, Barbagallo G, Ricci M, et al. Brain metabolic correlates of CSF Tau protein in a large cohort of Alzheimer's disease patients: A CSF and FDG PET study. *Brain Res.* 2018. doi:10.1016/j.brainres.2017.10.016

Engineering precision surgery - Design and implementation of surgical guidance technologies



M.N. van Oosterom, PhD

April 22, 2020

University of Leiden

Promotoren:

Prof. C.J.H. van de Velde, MD, PhD

Prof. F.W.B. van Leeuwen, PhD

In the quest for precision surgery, my thesis introduces several novel detection and navigation modalities for the localization of cancer-related tissues in the operating room. With a background in physics and a special focus on medical imaging technologies, my engineering efforts have been focused on modalities that use the complementary tracer signatures of nuclear and fluorescence radiation. I have evaluated these newly developed image-guided surgery modalities in different settings, ranging from phantom work to (pre-) clinical studies.

The first part of the thesis covers the use of “GPS-like” navigation concepts.

These constitute a workflow wherein the surgeon knows exactly where his/her surgical targets are and where the surgical instruments are relative to these tissue targets. As a basis for such a surgical navigation workflow, I've built on the following concepts: 1) radiopharmaceuticals to target the tissues of interest; 2) SPECT(/CT) images, providing a 3D surgical roadmap of the disease; 3) computer-aided segmentation of the surgical targets; 4) registration of the roadmap to the patient in the operating room; 5) position and orientation tracking of both the patient and surgical instruments during the intervention; 6) guidance of the surgical instruments towards the tissue of interest; 7) the use of real-time intraoperative imaging to confirm the target location. The ability to compensate for tissue-deformation-induced navigation inaccuracies via real-time imaging helped to realize navigation concepts in soft-tissue surgery (1).

First, I explored the concept of using such navigation to accurately position fluorescence camera systems within the vicinity of targeted lesions during both open and (robot-assisted) laparoscopic surgery of sentinel lymph nodes (SN) containing the hybrid tracer ICG-^{99m}Tc-nanocolloid (which is both radioactive and fluorescent; figure 1). In this workflow near-infrared fluorescence imaging, which is effective through <1 cm of tissue, provided a real-time feedback during the navigation process in both phantom and in vivo settings (evaluated in prostate and penile cancer). These proof-of-concept studies showed that navigation based

on intraoperative freehand SPECT (fhSPECT) was accurate enough to localize the fluorescence signals of the targeted tissues: guiding the surgeon towards the lesions that needed to be resected (1). However, in open surgery applications, these efforts revealed restrictions in using near-infrared optical tracking to navigate surgical modalities during the process of fluorescence imaging. Thorough investigation of this compatibility issue indicated that interference was caused by the spectral overlap between the optical tracking system emissions and the fluorescence camera detection range. In an effort to make optical tracking also compatible with fluorescence imaging in open surgical procedures, this investigation indicated that optimization of the tracking system (emission intensity, duty cycle, and frequency) and fluorescence camera (frequency and sensitivity) could provide outcome.

In the second part of the thesis, I introduced several new imaging modalities. This started with the engineering of a multimodal animal imaging platform, capable of imaging optical (bioluminescence and fluorescence) and SPECT emissions. Animal evaluations confirmed the complementary nature of these individual imaging modalities. Continuing this investigation of the complementary use of SPECT and fluorescence, I explored if and how a 3D freehand Fluorescence (fhFluo) tomography modality could complement fhSPECT in a surgical setup. As evaluated in prostate and sentinel lymph node specimens, both modalities allowed for augmented-

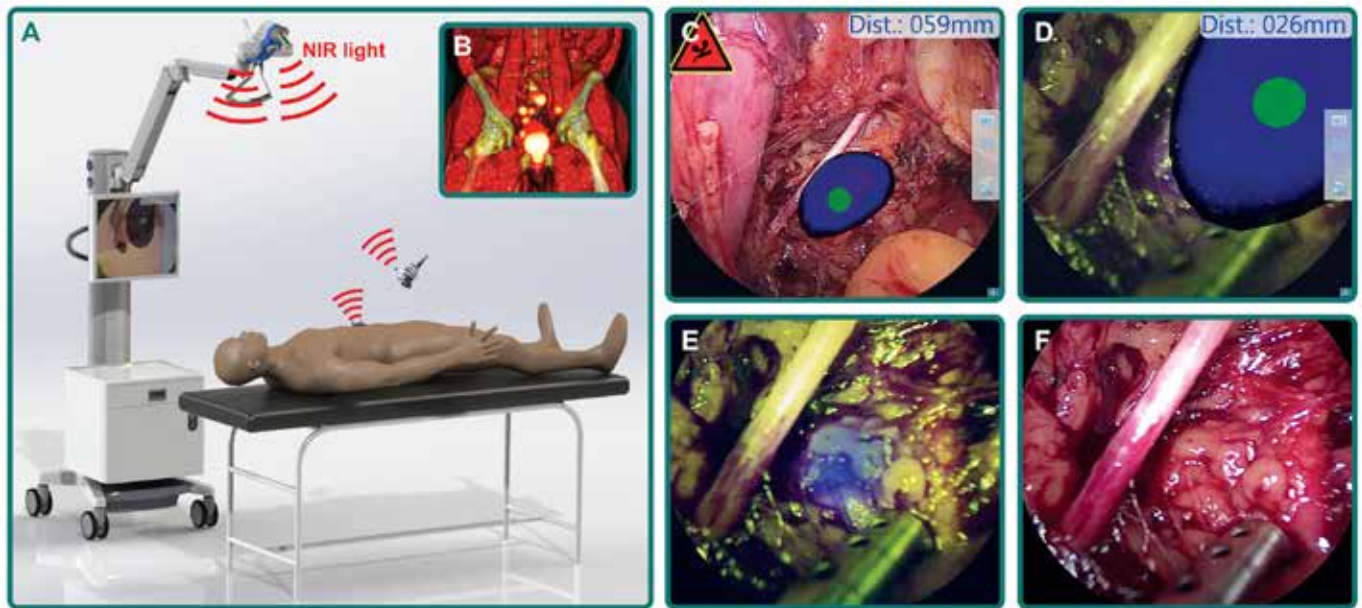


Figure 1. Concept of navigated fluorescence cameras. (A) Overview of the navigation setup, showing near-infrared (NIR) optical tracking of patient and fluorescence camera. (B) Patient map generated for a prostate cancer SN procedure using the preoperative SPECT/CT. (C) Intraoperative fhSPECT scan (in blue) is displayed as an augmented reality overlay in the laparoscopic video of the fluorescence camera. The distance to the SN is displayed in the top right corner. (D) The fluorescence laparoscope is navigated towards the SN. (E) Once the laparoscope is close to the target, fluorescence imaging is engaged to confirm and/or correct the target location. (F) Normal white light image of the SN in situ.

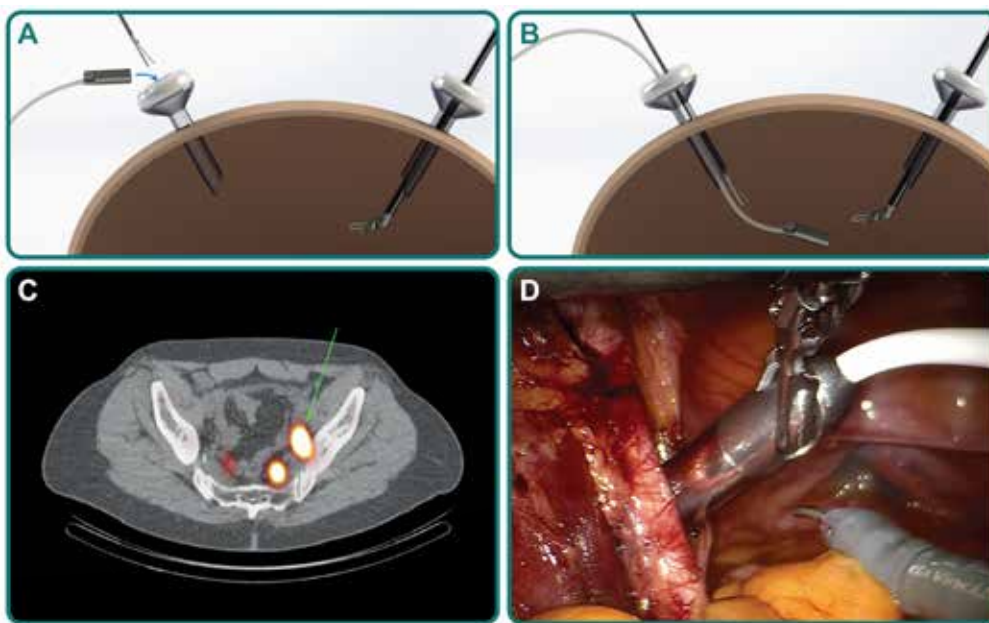


Figure 2. Concept of DROP-IN gamma probe, integrating radioguided surgery with robot-assisted laparoscopic procedures. (A-B) Insertion of the small and tethered DROP-IN gamma probe into the abdominal cavity, to be picked up by the operating surgeon using his robotic tools. (C) Preoperative SPECT/CT indicates the SN that need to be removed during surgery. (D) Intraoperative localization of the SN using the DROP-IN probe, providing audible and numerical feedback once the lesion is detected.

and virtual-reality navigation towards tracer hotspots. However, fhSPECT had a lower resolution but a more in-depth detectability, while fhFluo harbored a superior resolution, but only supplied superficial detectability.

In an attempt to improve the detection of radioactive tracer-emissions during robot-assisted laparoscopic surgery, the thesis continues with the introduction of a tethered DROP-IN gamma probe (figure 2). Developed to make radioguided surgery applicable in the robotic setting, the DROP-IN allowed for an increased maneuverability with respect to the traditional laparoscopic gamma probe (6 versus 4 degrees of freedom, respectively) (2). In addition, it provided the surgeon with autonomous control of probe placement during radioguidance. With that accomplishment, the DROP-IN concept has recently proved its clinical value in prostate cancer patients (SN, or PSMA positive lymph nodes (3)).

In the last section of my thesis, I've made an attempt to place the introduced detection and navigation modalities in context with the developments made for computer-assisted procedures in the field of urological interventions. As compared

to the more standard use of CT, MRI and ultrasound, nuclear medicine imaging is becoming one of the viable methods for surgical navigation, providing a molecular signature of the disease (e.g. SPECT/CT or fhSPECT) (1). Demanding the use of confirmatory interventional detection modalities to cope with soft-tissue deformations, unique opportunities arise for intraoperative modalities (e.g. (DROP-IN) gamma probes and fluorescence) (3). Although there is still a lot of room for refinement, these nuclear-based efforts provide the first steps towards a promising future for radioguided computer-assisted surgery.

The clinical indications that I used to evaluate the new technologies all included SN procedures in urology (i.e. prostate and penile cancer). Nevertheless, all presented techniques are of such a nature that they can be applied to different surgical indications, such as hybrid SN procedures in head-and-neck and cervical cancer. Clinical availability of tumor-receptor-targeted (hybrid) tracers further expands this list of applications, including localization of the primary tumor and metastatic spread (e.g. using PSMA (3)). Currently, I'm exploring such

extensions as a postdoctoral research fellow. Hereby my main emphasis is on molecular detection and navigation modalities for (robot-assisted) minimal invasive surgery. I hope this work will contribute towards more precise, less invasive and more effective surgical procedures in the field of oncology.

m.n.van_oosterom@lumc.nl ♦

References

1. van Oosterom, M.N., et al., Computer-assisted surgery: virtual-and augmented-reality displays for navigation during urological interventions. *Current opinion in urology*, 2018;28(2):205-13
2. van Oosterom, M.N., et al., Revolutionizing (robot-assisted) laparoscopic gamma tracing using a drop-in gamma probe technology. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2016;6(1):1
3. van Oosterom, M.N., et al., Recent advances in nuclear and hybrid detection modalities for image-guided surgery. *Expert review of medical devices*, 2019;16(8):711-34

Regionale (mede)beoordeling van nucleaire onderzoeken bij patiënten met parkinsonisme: is de tijd er rijp voor?

Prof. J. Booij, MD, PhD¹; S. Eshuis, MD, PhD²; A. Meijer, MD, PhD³; M. van het Hoofd, MSc⁴; Prof. H. Berendse, MD, PhD⁵

¹ Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam UMC, locatie Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

² Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Zorggroep Noorderbreedte, Leeuwarden

³ Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Radboud UMC, Nijmegen

⁴ Parkinson Vereniging, Bunnik

⁵ Afdeling Neurologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

Alle auteurs zijn lid van de richtlijncommissie "beeldvorming bij de ziekte van Parkinson"

De nieuwe richtlijn "beeldvorming bij de ziekte van Parkinson" is recent geautoriseerd en 19 beroepsverenigingen hebben de mogelijkheid gekregen om commentaar op de richtlijn te geven, waaronder de Nederlandse vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NvNG), de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR), en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NvN) (1). Deze richtlijn is ontwikkeld op initiatief van de NvNG, en betreft een herziening van de module beeldvorming van de "multidisciplinaire richtlijn ziekte van Parkinson" uit 2010 (2). De werkgroep die de nieuwe richtlijn/module ontwikkeld heeft bestond uit afgevaardigden van de NvNG, NVvR, en NVN, alsook de Parkinson Vereniging als vertegenwoordiger van de belangen van Parkinson patiënten. De ontwikkeling van de richtlijn werd procesmatig en methodologisch ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. In de richtlijn wordt onder andere ingegaan op de plaatsbepaling van ¹²³I-FP-CIT SPECT, ¹⁸F-DOPA PET, ¹²³I-IBZM SPECT en ¹⁸F-FDG

PET van de hersenen in het diagnostisch proces bij patiënten met parkinsonisme, en de verslaglegging van de scans. Deze ontwikkeling is het onderwerp van dit artikel. In de richtlijn wordt ook de indicatie en de accuratesse van de MRI scan van de hersenen besproken in het diagnostisch proces bij patiënten met parkinsonisme. Deze ontwikkeling wordt hier niet besproken.

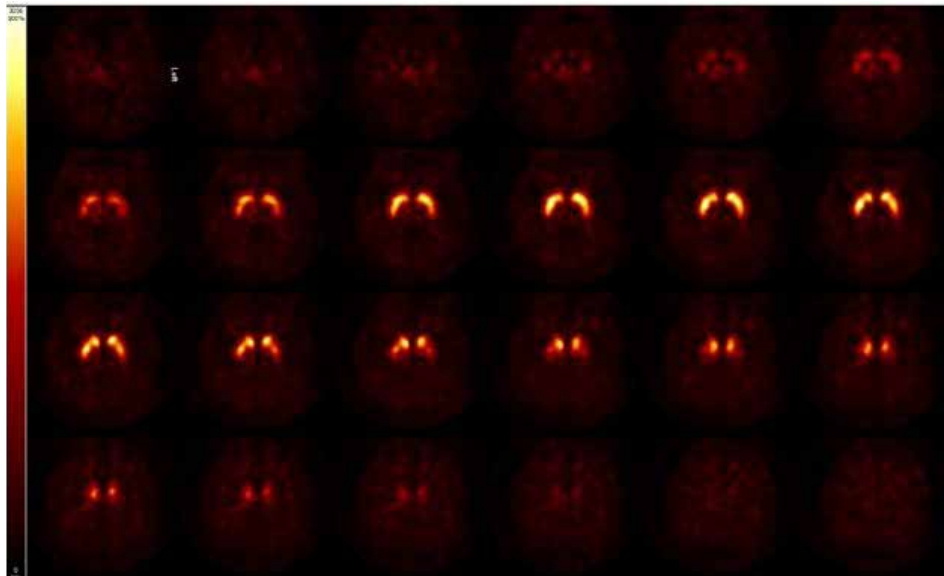
Plaatsbepaling ¹²³I-FP-CIT SPECT en ¹⁸F-DOPA PET

¹²³I-FP-CIT SPECT en ¹⁸F-DOPA PET van de hersenen zijn sensitieve methodes om nigrostriatale degeneratie aan te tonen of uit te sluiten (figuur 1 en 2). Voor ¹²³I-FP-CIT SPECT en ¹⁸F-DOPA PET van de hersenen wordt een plaats gezien wanneer er op klinische gronden twijfel bestaat over de diagnose ziekte van Parkinson (ZvP). Deze aanbeveling komt voort uit literatuuronderzoek naar de diagnostische waarde van beide technieken ten aanzien het aantonen van nigrostriatale degeneratie, met als gouden standaard een post-mortem diagnose, of de diagnose na een follow-up van tenminste gemiddeld 2 jaar. Uit dit onderzoek bleek dat de

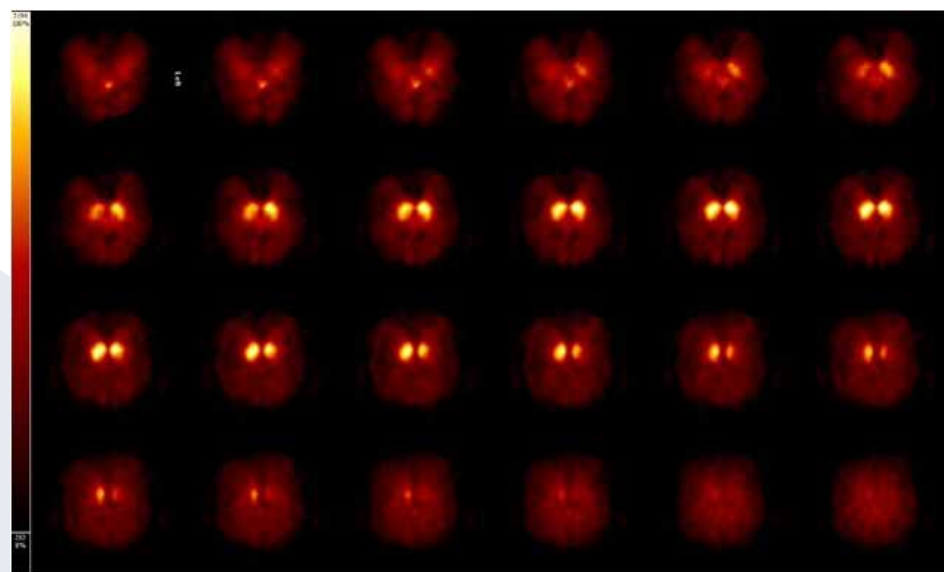
¹²³I-FP-CIT SPECT scan een redelijke tot hoge sensitiviteit (78 tot 98%) en een hoge specificiteit (91 tot 100%) heeft voor het diagnosticeren van nigrostriatale degeneratie bij parkinsonismen (1). Ook de ¹⁸F-DOPA PET bleek een hoge sensitiviteit en specificiteit (respectievelijk 95 en 100%) te hebben voor het diagnosticeren van nigrostriatale degeneratie bij parkinsonismen. Met name door het geringe aantal patiënten dat was bestudeerd met ¹⁸F-DOPA PET was er lage zekerheid over de sensitiviteit en specificiteit van deze techniek. Daarom geeft de commissie de voorkeur aan ¹²³I-FP-CIT SPECT boven ¹⁸F-DOPA PET van de hersenen om dopaminerge degeneratie te detecteren. Overigens kan de kortere acquisitietijd van ¹⁸F-DOPA PET scans wellicht voordelen bieden bij bepaalde groepen patiënten die moeite hebben met de beduidend langere acquisitietijd van ¹²³I-FP-CIT SPECT scans, zoals bijvoorbeeld patiënten met verminderde cognitieve vaardigheden.

Plaatsbepaling ¹²³I-IBZM SPECT en ¹⁸F-FDG PET

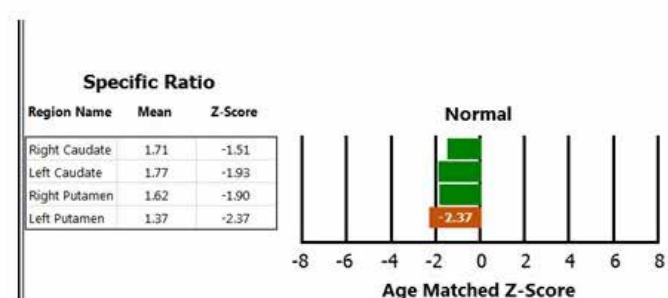
De commissie heeft ook de diagnostische waarde van ¹⁸F-FDG PET en ¹²³I-IBZM SPECT in het



Figuur 1. Een ^{123}I -FP-CIT SPECT scan die is vervaardigd bij een 56-jarige man die sinds ongeveer 1,5 jaar last had van een tremor van de linker hand. Bij neurologisch onderzoek werd een unilaterale tremor (linkszijdig, grofslagig, met houdingscomponent) vastgesteld. De SPECT scan is vervaardigd 3 uur na injectie gebruikmakend van een hersen-SPECT camera (InSPira). Getoond worden transversale doorsneden door de hersenen. Deze scan werd zowel visueel als semi-kwantitatief (data worden niet getoond) als normaal beoordeeld, en geeft geen ondersteuning voor de ziekte van Parkinson.



Figuur 2. Een ^{123}I -FP-CIT SPECT scan die is vervaardigd bij een 77-jarige man die sinds ongeveer 2 jaar geleidelijk aan meer last kreeg van stijfheid en traagheid van met name zijn rechter arm en been. Bij neurologisch onderzoek werd rechtszijdig een hypokinetisch rigide syndroom vastgesteld. De SPECT scan is zowel visueel als semi-kwantitatief (BRASS analyse) als afwijkend beoordeeld, en geeft ondersteuning voor de diagnose ziekte van Parkinson.



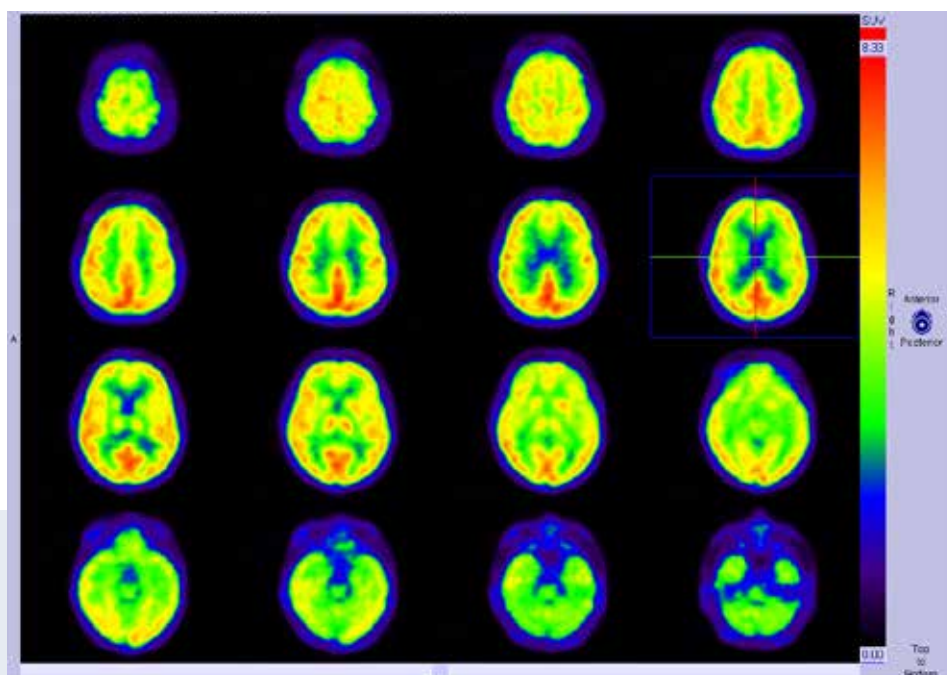
diagnostische traject bij patiënten met parkinsonisme bestudeerd aangaande het onderscheid tussen de ZvP en atypische parkinsonismen. Systematische literatuuranalyse is verricht naar de diagnostische accuratesse van beide technieken. In deze analyse werden enkel studies geïnccludeerd betreffende patiënten met parkinsonisme, met als gouden standaard een post-mortem diagnose of een minimale follow-up van gemiddeld 2 jaar. Hierbij bleek dat de ^{123}I -IBZM SPECT scan een zeer gevarieerde sensitiviteit (53 tot 91%) en specificiteit heeft (57 tot 94%) voor het differentiëren tussen de ZvP en atypische parkinsonisme. De ^{18}F -FDG PET scan heeft een hogere sensitiviteit (81 tot 98%) en specificiteit (83 tot 100%) voor het differentiëren tussen de ZvP en atypische parkinsonismen. Bovendien heeft deze techniek een matig-hoge sensitiviteit en specificiteit voor het differentiëren

tussen multipale systeematrofie (MSA) (respectievelijk 79 tot 90% en 90 tot 100%) en progressieve supranucleaire parese (PSP) (respectievelijk 76 tot 100% en 94 tot 100%) van overige parkinsonismen (figuur 3). Op basis van deze analyse geeft de commissie een sterke voorkeur aan een ^{18}F -FDG PET scan van de hersenen boven een ^{123}I -IBZM SPECT.

Expertisecentra bewegingsstoornissen

De ZvP komt veel voor en in de meeste (grotere) ziekenhuizen is er tenminste één neuroloog werkzaam met specifieke interesse in deze patiëntengroep. Echter, atypische parkinsonismen, zoals MSA-P of PSP, zijn veel zeldzamer. Mede hierdoor kan het juist in deze patiëntengroep lastig zijn de juiste diagnose te stellen, terwijl dit wel essentieel is omdat de morbiditeit en mortaliteit voor MSA/PSP patiënten veel hoger is dan bij

patiënten die lijden aan de ZvP (3). Het is dan ook niet ongebruikelijk dat een patiënt, bij wie op klinische gronden wordt gedacht aan atypisch parkinsonisme, verwezen wordt naar een neuroloog met specifieke kennis op het gebied van bewegingsstoornissen. Om onnodig aanvullend beeldvormend onderzoek te voorkomen, geeft de commissie er de voorkeur aan dat een patiënt die wordt verdacht van atypisch parkinsonisme verwezen wordt naar een expertisecentrum. Indien er ook twijfel blijft bestaan over de diagnose binnen het expertisecentrum, dan wordt in de nieuwe richtlijn aangegeven dat het te overwegen is om een ^{18}F -FDG PET scan van de hersenen te vervaardigen (1). Ten opzichte van de richtlijn uit 2010 heeft de ^{18}F -FDG PET scan van de hersenen een meer prominente rol gekregen in de differentiaal diagnostiek van parkinsonisme (2).



Figuur 3. Een ^{18}F -FDG PET scan die is vervaardigd bij een 63-jarige vrouw met sinds 3 jaar een gering asymmetrisch hypokinetisch rigide syndroom (links iets meer dan rechts), geringe rusttremor links, evenwichtsstoornissen en autonome functiestoornissen met weinig effect op levodopa (ook niet na ophogen van de dosis). De PET scan toont hypometabolisme striataal en cerebellair, en geeft ondersteuning voor de diagnose MSA.

Acquisitie en beoordeling van scans

Naar aanleiding van bovenstaande overwegingen ontstond binnen de commissie discussie of de ^{18}F -FDG PET van de hersenen bij voorkeur uitgevoerd moet worden in het ziekenhuis waar de expert werkzaam is. Binnen de commissie werd consensus bereikt dat de meeste ziekenhuizen die een PET scan ter beschikking hebben prima in staat zijn om een technisch accurate ^{18}F -FDG PET scan van de hersenen te vervaardigen mede omdat er richtlijnen beschikbaar zijn hoe dit onderzoek uitgevoerd dient te worden (4). Een ^{18}F -FDG scan kan dus vervaardigd worden in het ziekenhuis waar de expert werkzaam is, maar er is ook geen bezwaar tegen om dit te doen in het ziekenhuis waar de verwijzend neuroloog werkzaam is, bijvoorbeeld omdat dit praktischer is voor de patiënt.

Een adequate beoordeling van een ^{18}F -FDG PET hersenscan bij een patiënt met parkinsonisme kan echter lastig zijn. Dit komt voort uit het feit dat in veel Nederlandse ziekenhuizen de ervaring met het verslaan van ^{18}F -FDG PET scans van de hersenen gering is. Bovendien heeft niet elk ziekenhuis de beschikking over software, inclusief controle data, om dergelijke scans adequaat semi-kwantitatief te analyseren. Literatuuronderzoek toont aan dat, om onderscheid te maken tussen ZvP en atypische parkinsonismen, visuele beoordeling bijna even goed kan zijn als een semi-kwantitatieve beoordeling (5). Echter, de meeste studies op dit gebied zijn gepubliceerd door experts in visuele beoordeling van het brein, hetgeen dus tot bias kan leiden. Naar analogie hiervan is bekend dat ervaren beoordelaars van ^{123}I -FP-CIT SPECT scans minder behoefte hebben aan semi-kwantitatieve ondersteuning dan beoordelaars met minder ervaring (6). Ook hadden enkele commissieleden zelf de ervaring dat de beoordeling

van met name ^{18}F -FDG PET scans van de hersenen lastig kan zijn en dat zeker bij minder ervaren beoordelaars een semi-kwantitatieve ondersteuning van meerwaarde kan zijn om de beoordeling van het onderzoek te optimaliseren. Bovendien bleek uit meerdere gesprekken die leden van de commissie gevoerd hebben met collega's dat niet iedereen zich even senang voelt bij het beoordelen van ^{18}F -FDG PET scan van de hersenen, simpelweg omdat er weinig ervaring mee is. Overigens kan dit ook gelden voor ^{123}I -IBZM SPECT, ^{123}I -FP-CIT SPECT of ^{18}F -DOPA PET scans. Echter in veel Nederlandse ziekenhuizen is de ervaring met de beoordeling van ^{123}I -FP-CIT SPECT of ^{18}F -DOPA PET scans van de hersenen veel groter dan met de beoordeling van ^{18}F -FDG PET scans van de hersenen. Toch is de commissie van oordeel dat in voorkomende gevallen een semi-kwantitatieve analyse van toegevoegde waarde kan zijn, en adviseert zij ook bij ^{123}I -FP-CIT SPECT/ ^{18}F -DOPA scans naast een visuele beoordeling een semi-kwantitatieve analyse uit te voeren. Met betrekking tot ^{123}I -IBZM SPECT scans verwacht de commissie dat deze scans vervangen zullen worden door ^{18}F -FDG PET scans van de hersenen.

Regionale (mede)beoordeling van scans

Naar aanleiding van bovenstaande adviezen heeft de commissie zich afgevraagd of het voor de kwaliteit van de patiëntenzorg niet beter zou zijn als de gelegenheid geboden wordt om ^{18}F -FDG PET en ^{123}I -FP-CIT SPECT/ ^{18}F -DOPA PET scans centraal/regionaal te laten (mede) beoordelen door experts op dit gebied. Bij andere specialismen is (mede)beoordeling vanuit een expertisecentrum van patiënten bij zeldzame ziekten gebruikelijk. Eerder is al aangehaald dat het binnen de neurologie gebruikelijk is om bij verdenking op atypisch parkinsonisme

de patiënt voor een klinische beoordeling naar een expert(centrum) te verwijzen. Een ander sprekend voorbeeld is de werkwijze bij patiënten met verdenking op een spierziekte (spierziektencentrum.nl). Spierziekten zijn zeldzaam, en er zijn veel subtypes. Indien een neuroloog een patiënt verdenkt van een spierziekte, dan is het in Nederland gebruikelijk de patiënt te verwijzen naar een expertisecentrum. In dit centrum wordt de patiënt gezien door een expert op dit gebied. Als na onderzoek het klinisch vermoeden van een spierziekte wordt bevestigd, dan wordt in het expertisecentrum het spierbiopt verricht en het PA onderzoek uitgevoerd. Indien de patiënt inderdaad lijdt aan een spierziekte dan wordt patiënt terugverwezen naar de eigen neuroloog met een behandeladvies. Naar analogie van deze voorbeelden is de commissie van oordeel dat de beoordeling van bovengenoemde scans, en dan met name de ^{18}F -FDG PET scan van de hersenen, verbeterd zou kunnen worden door de mogelijkheid te bieden tot (mede) beoordeling van deze scans vanuit een expertisecentrum (of meerdere regionale centra). Een dergelijk nog op te richten expertisecentrum zou de beschikking moeten hebben over gevalideerde (semi-)kwantitatieve analysetechnieken, en voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde controle data. Bovendien zou het - waarschijnlijk virtuele - centrum niet alleen de beschikking moeten hebben over experts die tijd hebben om deze scans te beoordelen, maar ook over ervaren personeel voor de uitvoering van de kwantitatieve analyses. Tenslotte moet een expertisecentrum een infrastructuur hebben waarbij patiëntendata op een veilige wijze geïmporteerd kunnen worden, die voldoet aan de moderne eisen inzake de privacywetgeving. Al met al gaat het hier om een forse investering om zoiets tot stand te brengen. Het

"glucose imaging in parkinsonian syndromes" (GLIMPS) project is een fraai voorbeeld hoe ^{18}F -FDG data van de hersenen bij patiënten met parkinsonisme op afstand (mede) beoordeeld kunnen worden (7; <http://glimpsproject.com>). Echter, dit betreft een wetenschappelijk onderzoeksproject, en richt zich alleen op ^{18}F -FDG PET.

De haalbaarheid van het oprichten van een expertisecentrum (of centra) voor nucleair beeldvormend onderzoek bij parkinsonismen zal niet alleen afhangen van organisatorische en financiële zaken, maar ook of er draagvlak voor bestaat binnen de nucleaire geneeskunde in Nederland. Een dergelijke ontwikkeling raakt ook nucleair geneeskundigen mogelijk in het hart, want dit betekent dat de moderne nucleair geneeskundige of nucleair radioloog afscheid zou moeten nemen van het idee dat zij/hij een generalist is die niet alleen bevoegd is maar zich ook bekwaam voelt in alle aspecten van de nucleaire geneeskunde.

j.booi@amsterdamumc.nl ♦

Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (2020). Richtlijn Beeldvorming bij Parkinson. Breda: NVNG.
2. Bloem BR, Van Laar T, Keus SHJ, et al., namens de Centrale Werkgroep Multidisciplinaire richtlijn Parkinson 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications, 2010
3. Bäckström D, Granåsen G, Domellöf ME, et al., Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study. *Neurology* 2018;91:e2045-56
4. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, et al., European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using ^{18}F FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:2103-10
5. Tripathi M, Dhawan V, Peng S, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology* 2013;55:483-92
6. Söderlund TA, Dickson JC, Prvulovich E, et al., Value of semiquantitative analysis for clinical reporting of ^{123}I -2- β -carbomethoxy-3- β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)nortropane SPECT studies. *J Nucl Med* 2013;54:714-22
7. Meles SK, Teune LK, de Jong BM, Dierckx RA, Leenders KL. Metabolic Imaging in Parkinson Disease. *J Nucl Med* 2017;58:23-8

Medisch Centrum Leeuwarden

H. Balink, MD, PhD



Vakgroep

Dynamiek in de gezondheidszorg is van alle tijden. Ook het ontstaan van het Medisch Centrum Leeuwarden kent een kleurrijke geschiedenis, er waren oorspronkelijk meerdere ziekenhuizen in Leeuwarden. In 1825 werd het stadsziekenhuis opgericht. Dit ziekenhuis kreeg in

1971 een nieuw onderkomen en een volkomen nieuwe opzet: het Triotel, met drie vormen van zorg: een ziekenhuis, een verpleeghuis en een verzorgingshuis op één locatie. Het Diakonessenhuis werd in 1880 door Mattheus Teffer opgericht. In 1883 kwamen er drie Franciscaanse

nonnen vanuit het Duitse Münster naar Leeuwarden met als doel: het verzorgen van zieken. Zij stichtten het katholieke Sint Antoni Hospitaal later met de naam Bonifatius Hospitaal. De ziekenhuizen kregen op een bepaald moment te maken met ruimteproblemen. Verdere



De drie Franciscanessen.



Hoofdingang.

uitbreiding was alleen mogelijk als de ziekenhuizen samengingen. In 1982 fuseerden de drie ziekenhuizen en het Triotel werd MCL-zuid, het Diaconessenhuis werd MCL-midden en het Bonifatius Hospitaal werd MCL-noord. Door de samenvoeging van MCL-noord en MCL-zuid in 2004 is er nu één ziekenhuislocatie in Leeuwarden. MCL-midden (Diaconessenhuis) is in 1987 gesloten omdat uitbreiding op de Noordersingel niet meer mogelijk was. MCL-noord is in juli 2004 gesloten. Tevens werd besloten tot het stopzetten van verdere uitbreiding van het Bonifatius Hospitaal. Bij het Triotel werd een groot nieuw ziekenhuis gebouwd, mede dankzij de inspanningen van een van de voormalige bestuurders Wander Blaauw: het huidige MCL. In 1987 werd de nieuwbouw in gebruik genomen.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde (NG) maakt pas sinds 2016 onderdeel uit van het MCL, daarvoor was het een onderdeel van het tegen het MCL gelegen Klinisch Chemisch Laboratorium, historisch zo gegroeid daar radionucliden hier al in een vroeg stadium voor 'in vitro' diagnostiek werden toegepast en later pas

ook voor 'in vivo' diagnostiek. Eind 1967 werd de recti-lineaire scanner geïnstalleerd in het Bonifatius hospitaal. De verslaglegging gebeurde door de klinisch chemicus. Niet ongewoon, in de pioniersjaren werd nucleaire geneeskunde beoefend door geïnteresseerden vanuit diverse disciplines met name chemie, fysica en farmacie. De afdeling werd verder opgebouwd onder de bezielende leiding van sectorhoofd Jelte Hoving, die zijn kennis als internist daarbij meenam, en hoofdlaborant Sido de Boer. Inmiddels maakt het MCL deel uit van de Vereniging Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen. Ook de afdeling Nucleaire Geneeskunde heeft daar haar steentje aan bijgedragen, dit ging evenwel niet zonder wat rimpelingen in de vijver. Het invoeren van de schildwachtklie procedure bij mammacarcinoom bijvoorbeeld, dit werd destijds nog wel eens als een modeverschijnsel betiteld. Ook de aanschaf van een SPECT/CT camera moest in 2008 zowel links als rechts verdedigd en onderbouwd worden. De PET/CT camera was overigens in 2005 al operationeel, het MCL was daarmee (na Alkmaar) het tweede perifere ziekenhuis in Nederland met



Jelte Hoving met zijn mobiele skelet atlas.

een PET/CT. Het is overigens nog niet gelukt om een cyclotron traject te starten, en daarbij het tweede perifere ziekenhuis te zijn; die eer gaat naar het Martini ziekenhuis Groningen.

De afdeling NG heeft een regionale functie, we doen zowel een deel van de diagnostiek alsook therapie voor de ziekenhuizen in Sneek, Heerenveen en Drachten, bijvoorbeeld PET/CT (FDG of PSMA), schildklier behandelingen (benigne en maligne) of een radiumbehandeling voor

gemetastaseerd prostaat carcinoom. Ook worden er patiënten verwezen vanuit zorginstelling Sionsberg in Dokkum, en vanuit zorgplein Harlingen die beiden zelf geen gammacamera's tot beschikking hebben.

In Tjongerschans ziekenhuis in Heerenveen is er een SPECT/CT camera en zijn de nucleair geneeskundigen en laboranten van MCL 3 dagen per week aanwezig.

De regionale functie heeft er ook deels aan bijgedragen dat we een eigen 'Hotlab' en afdeling radiofarmacie hebben kunnen behouden. Derhalve is er intensief multidisciplinair overleg met de ziekenhuis apothekers Jan Peter Yska en Sander Zielhuis en klinisch fysicus Kees Bergsma. Inmiddels zijn er 6 nucleair geneeskundigen (4,7 FTE) werkzaam; Anne Marij van Burg-Burgers, Hans Balink, Silvia Eshuis, Minke Oostenrijk-Oreel, Dick van Schelven (vakgroepsvoorzitter) en Ha Tan-Phan. Onze 20 laboranten vormen een enthousiaste ploeg en een gewilde stageplek voor MBRT studenten.

Naar de tijdgeest doen we zoveel mogelijk aan orgaan-gerichte differentiatie in diagnostiek en behandeling, en de bijdragen aan de diverse zorgpaden. Ook is er een onderlinge verdeling van niet-patiënt gebonden taken (bijvoorbeeld management, EPD (EPIC) ondersteuning, onderwijs, wetenschap).

Het secretariaat van de NG en radiologie is inmiddels samengevoegd, en ook zijn er inmiddels enkele laboranten op beide afdelingen inzetbaar.

Bij gebrek aan 'horror radiologicus', is er in 2005 bij de introductie van de PET/CT een verbindingsgang tussen de beide afdelingen tot stand gebracht. De diagnostische CT's bij PET/CT worden sindsdien in gezamenlijke weggijk sessies met

de radioloog van dienst verslagen, een door beide partijen en ook de medische staf gewaardeerde samenwerking. De wederzijdse certificering is evenwel nog niet afgerond, de besprekingen hierover zijn nog gaande. Een van de nucleair geneeskundigen heeft vanuit de opleiding de certificering al rond, waar we erg blij mee zijn.

Integratie van de NG met radiologie is op afdelingsniveau al vergaand gerealiseerd, de NG gaat sinds 2011 met de radiologie dan ook verder onder de naam 'Centrum voor Medische Beeldvormende Technieken'. Op het niveau van 'de dokters' valt er nog meer te realiseren. Evenals elders ervaren wij ook een stijgend aantal onderzoeken, met name van PET/CT en myocardperfusie onderzoeken. De business case voor een cyclotron ligt op tafel voor verdere uitwerking, met de gedachte om ammonia cardiale PET te kunnen verrichten. Het aantal PET-

tracers willen we gaan uitbreiden, in overleg met de endocrinologen wordt binnenkort DOPA-PET geïntroduceerd.

hans.balink@mcl.nl ♦



Radioloog en NG van dienst bij aanvang gezamenlijke PET/CT sessie.



Afdelingsuitje, Wadlopen.

Emblematische computersystemen van weleer en hun rol in het ontstaan van dynamische studies in de nucleaire geneeskunde

De jaren 70 en 80 van de vorige eeuw zijn ook bekend als de decennia waarin minicomputers hun intrede deden in de nucleaire geneeskunde. In het algemeen was de ontwikkeling van de minicomputer destijds een betaalbaar alternatief voor de *mainframe* of supercomputer en in de nucleaire geneeskunde ging dit gepaard met het faciliteren van het kwantificeren van dynamische studies, zoals o.a.

hartfunctie studies en renogrammen. Deze systemen waren in het algemeen voorzien van een analoog-digitaal (AD) omzetter gekoppeld aan de gammacamera (de digitale X en Y-beeld afmetingen manueel gekalibreerd door de gebruiker), toetsenbord, joystick, papierprinter, displayscherm, opslagschijven en magnetische tape-eenheid voor studie-archivering. Het gebruik

van minicomputers in de nucleaire geneeskunde nam geleidelijk af naarmate personal computers en gecompputeriseerde gammacamera consoles vanaf de jaren 90 populairder werden. Een aantal voorbeelden van emblematische minicomputer systemen wordt hieronder geïllustreerd aan de hand van beelden van de systemen en hun gebruikers van weleer.

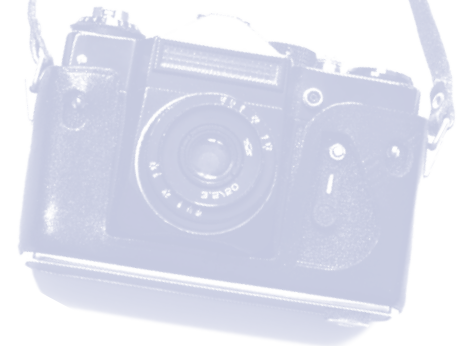
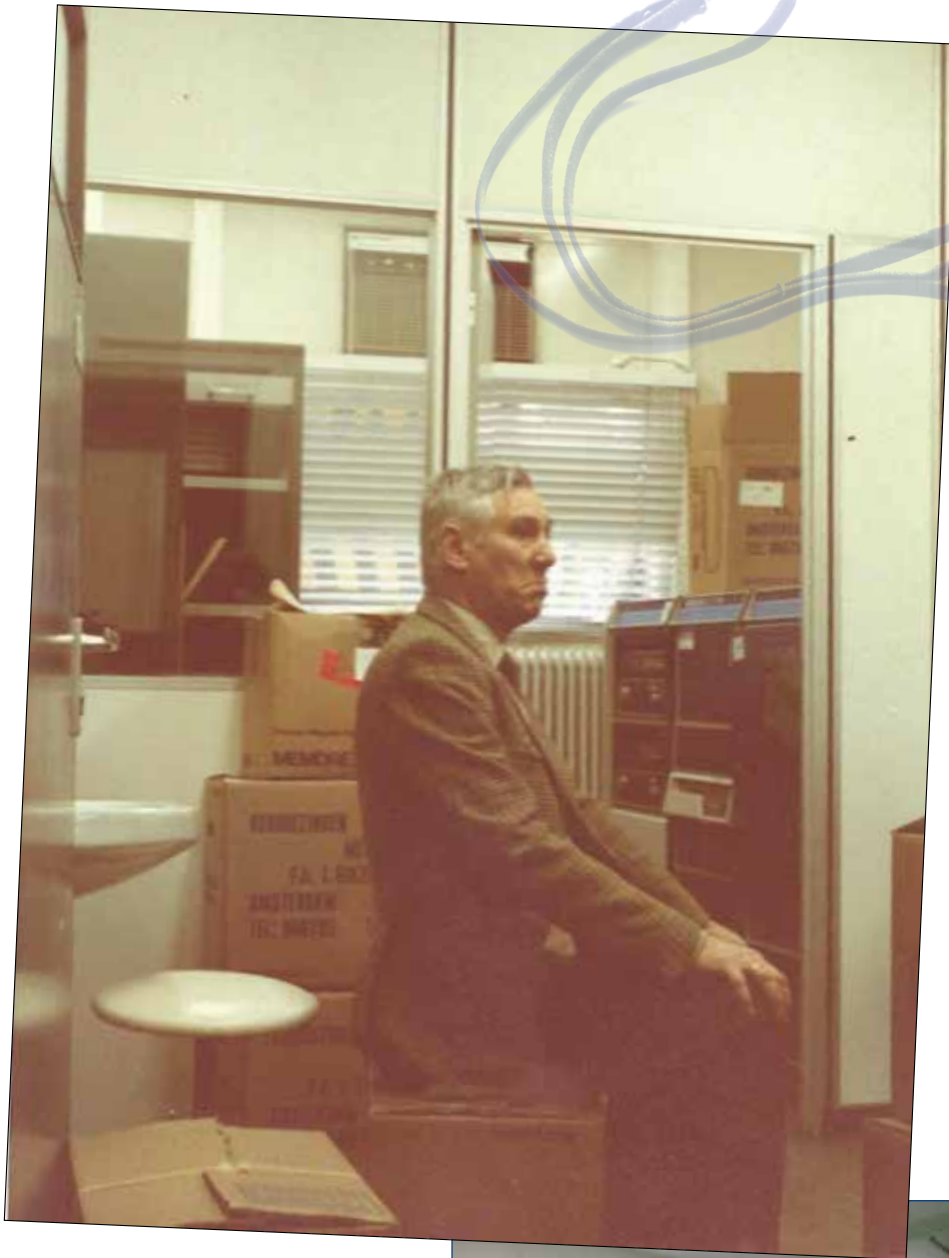


De Hewlett-Packard (HP) 5407 werd als een van de eerste systemen specifiek ontworpen voor het verwerken van scintigrafische data in de nucleaire geneeskunde. De oorspronkelijke HP5407 bestond uit een HP 2100 minicomputer, een AD-omzetter, een grootbeeld oscilloscoop voor display, een teletype schrijver en magnetische schijven met een bandlengte van ongeveer 1100 meter voor opslag. Een systeem zoals HP5407 (bovenste foto) werd voor het eerst in Europa in 1974 in het voormalige Academisch Ziekenhuis Utrecht in gebruik genomen. Het systeem werd direct na installatie opgewaardeerd tot een 128x128 pixel display; dit naar volle tevredenheid (onderste foto) van arts Peter van Rijk en fysicus Oane Hoekstra.



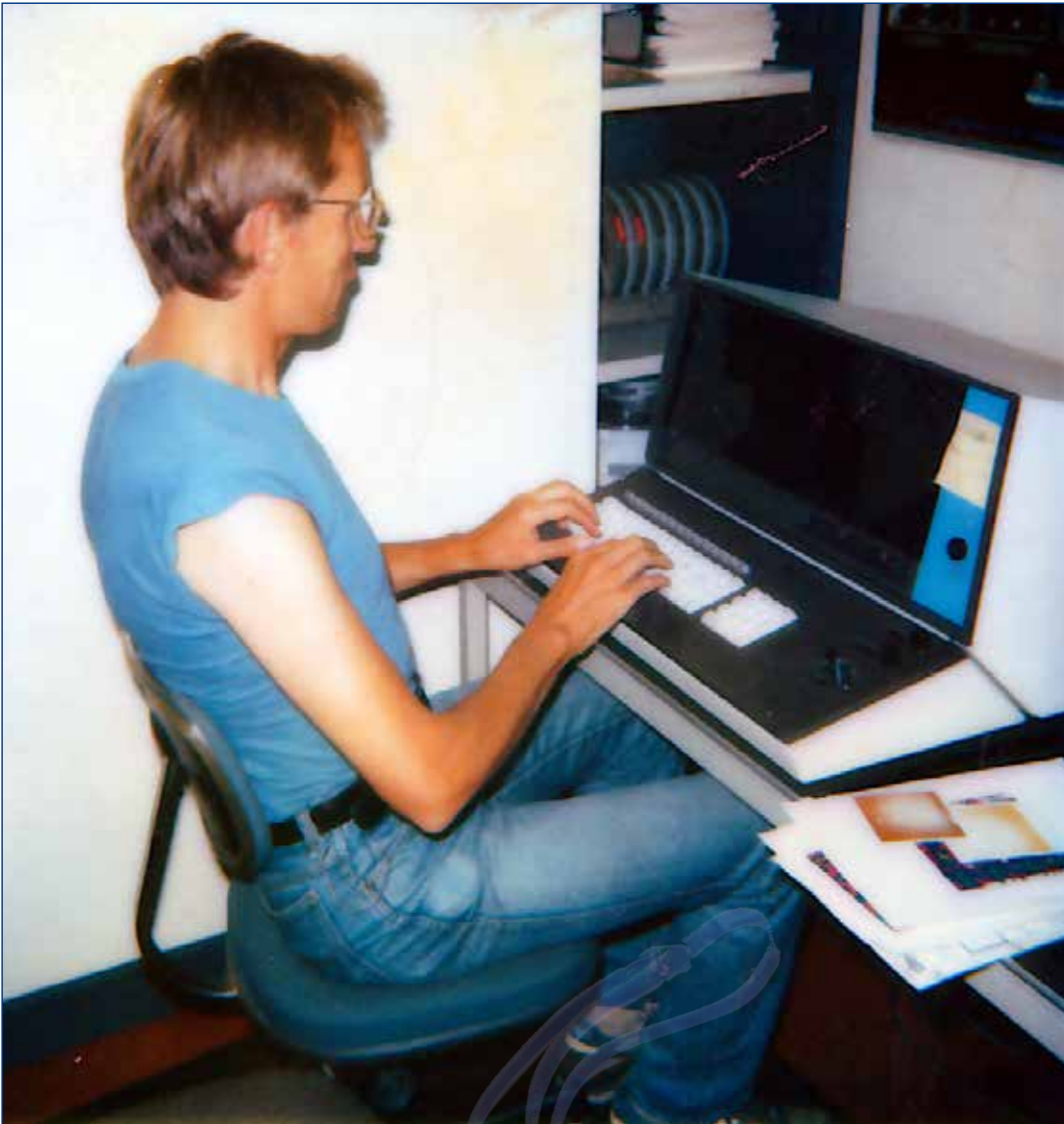
Computersystemen zoals Digital Equipment PDP-11 Gamma-11 werden in 1977 geïnstalleerd in het voormalig Wilhelmina Gasthuis (WG) en Binnen Gasthuis te Amsterdam. Deze systemen, voorzien van een analoog-digitaal (AD) omzetter werden gekoppeld aan bestaande gammacamera's in beide instellingen. Boven is fysica Ellinor Sokole-Busemann druk bezig met het tekenen van *regions of interest* met de joystick bij het opstellen van het systeem in het WG.

In november 1983 ging de Gamma-11 mee met de verhuizing van de afdeling naar het AMC en kijkt professor Jan van der Schoot (bovenste foto op blz. 2435) naar het inpakken van het systeem dat enkele dagen later in de nieuwe locatie geïnstalleerd werd (onderste foto op blz. 2435).

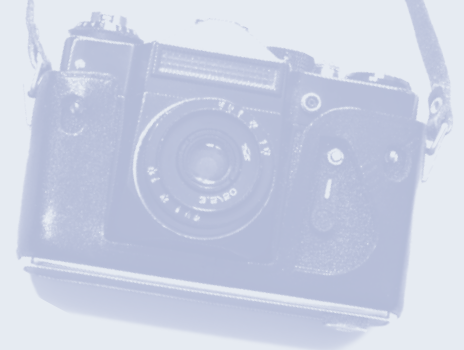




Gamma-11 systemen werden geïnstalleerd in diverse ziekenhuizen en het aantal gebruikers groeide gestaag in Nederland. Boven is arts Renato Valdés Olmos bezig met het uitwerken van een renogram in het voormalige Medisch Centrum Alkmaar omstreeks 1980. In die jaren werd de Gamma-11 Gebruikers Groep Nederland gevormd en tijdens de eerste cursus in het WG in 1982 (linksonder) ziet men o.a. van links naar rechts Eric van Royen, Aline Pronk en, geheel rechts onderaan, Levi Koppejan. Dat het systeem ook af en toe op tilt kon slaan is te zien bij het inlezen van meetresultaten in het voormalige Gemeente Ziekenhuis Den Haag (rechtsonder).



Het computersysteem MDS (Medical Data System) A² werd ook geïntroduceerd eind jaren 70 van de vorige eeuw. Een van de ziekenhuizen waar het systeem geïnstalleerd werd was het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis te Amsterdam. In analogie met het HP5407 en het Gamma-11 nam het MDS A² system een behoorlijk deel van een kamer in beslag. Ook in het AVL werd deze minicomputer intensief gebruikt voor dynamische studies zoals renogrammen en ejectiefractie bepalingen. Op een warme zomerdag van 1989 is medisch nucleair werker Bert Pool bezig met het uitwerken van een dynamische studie.





KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonsweg 128a
6086 AJ Neer
T: 0475 59 71 51
F: 0475 59 71 53
E: info@kloosterhof.nl
I: www.kloosterhof.nl

Hoofredacteur

dr. B.F. Bulten
b.bulten@skbwinterswijk.nl
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie

dr. J.J.M. Balink
drs. B. Bosveld
drs. N. Bouwman
drs. J. Emmering
dr. O. Gheysens
dr. S. Heskamp
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
Annieke 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 42

Nummer 3: 22 september 2020
Nummer 4: 22 december 2020

Verschijningsdata, jaargang 43

Nummer 1: 23 maart 2021
Nummer 2: 22 juni 2021

Aanleveren kopij, jaargang 42

Nummer 3: 1 juli 2020
Nummer 4: 1 oktober 2020

Aanleveren kopij, jaargang 43

Nummer 1: 1 januari 2021
Nummer 2: 1 april 2021

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Cursus- en congresagenda

2020

PILM 2020, 8th International Workshop on PET in Lymphoma and Myeloma,
13 - 15 September, 2020, Centre de Congrès Municipal, Menton, France, <https://www.lymphomapet.com>

Eerste Nederlandse PET Rubidium-82 dag

17 september, 2020, Isala, Zwolle, http://www.nvng.nl/system/files/bestanden/documenten/save_the_date_isala_pet_dag_naast_elkaar.pdf

WMIC 2020, World Molecular Imaging Congress.

7 - 10 October, 2020, Prague Congress Center, Prague, Czech Republic, <https://www.wmis.org/2020-wmic-2/>

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

17 - 21 October 2020, Austria Center Vienna, Vienna, Austria, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

Breast Cancer 2020, Global Summit on Breast Cancer & Blood Cancer.

19 - 20 October, London, UK, <https://www.meetingsint.com/conferences/breastcancer>

IPET-2020, International Conference on Molecular Imaging and Clinical PET/CT in the Era of Theranostics.

23 - 27 November 2020, International Atomic Energy Agency (IAEA) Headquarters, Vienna, Austria, <https://www.iaea.org/events/ipet-2020>

ESRR'20, 20th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals.

26 - 29 November, 2020, Montresor Hotel Tower, Verona, Italy, <https://www.esrr.info>

RSNA 2020 - Annual Congress of the Radiological Society of North America.

29 November - 4 December 2020, McCormick Place, Chicago, Illinois, USA, <https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings>

DTGC Groningen 2020 - Dutch Thyroid Cancer Group Symposium.

3 december 2020, UMCG Groningen, <https://dutchthyroid.nl>

2021

EAEN Focus 4 - Molecular Imaging and Therapy in Haematological Tumours.

4 - 6 February, 2021, Hotel Meliá Sevilla, Seville, Spain, <https://focusmeeting.eanm.org>

SNMMI 2021 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging.

12 - 15 June, 2021, Walter E. Washington Convention Center, Washington, District of Columbia, USA, <https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=60908>

EAEN 2020 - 34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine.

23 - 27 October 2021, CCH - Congress Center Hamburg, Hamburg, Germany, <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

‘Zullen we straks gewoon gaan boeken?’



Kwaliteit van leven is voor elke kankerpatiënt van essentieel belang. Xofigo® verlengt de overleving en verbetert daarnaast de kwaliteit van leven bij mCRPC patiënten met symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen^{1*}. In de afgelopen 6 jaar is er in Nederland veel praktijkervaring opgedaan met Xofigo®². Bayer werkt ook in de toekomst graag samen met u aan een beter leven voor uw patiënten met kanker.

¹. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med. 2013;369(3):213-223.

². S. Badrising, R. Louhanepessy, V. van der Noort, et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. Int J Cancer. 2019 Dec 25. doi: 10.1002/ijc.32851.

* Xofigo monotherapie of in combinatie met een LHRH-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling, SmPC Xofigo, 10/2019.

Confidence through experience

 **Xofigo®**
radium Ra 223 dichloride



The value of colour scaling

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

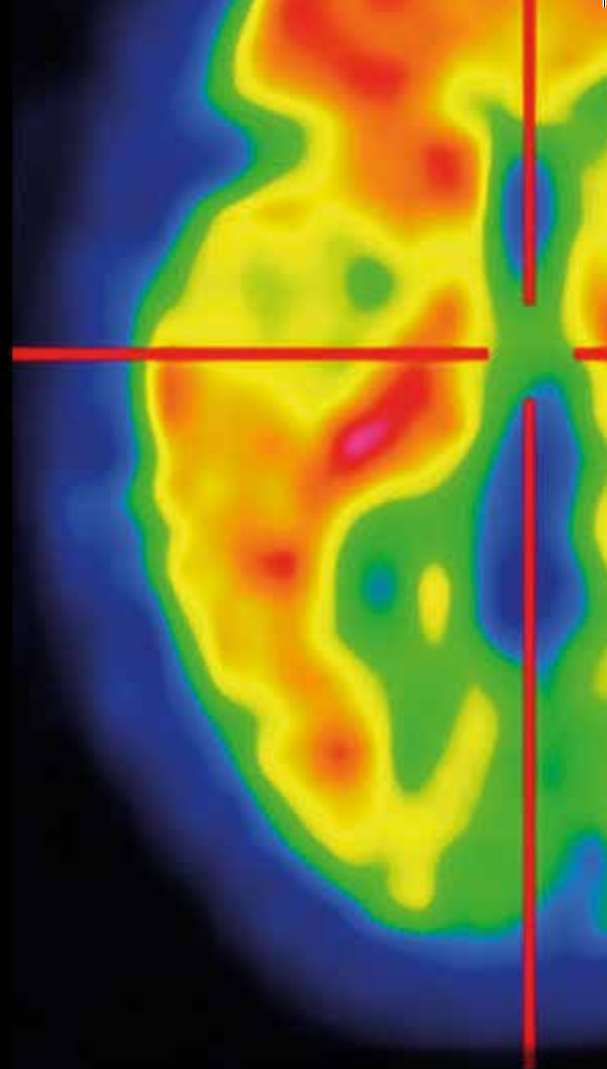
VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments²

Sensitivity: 91%

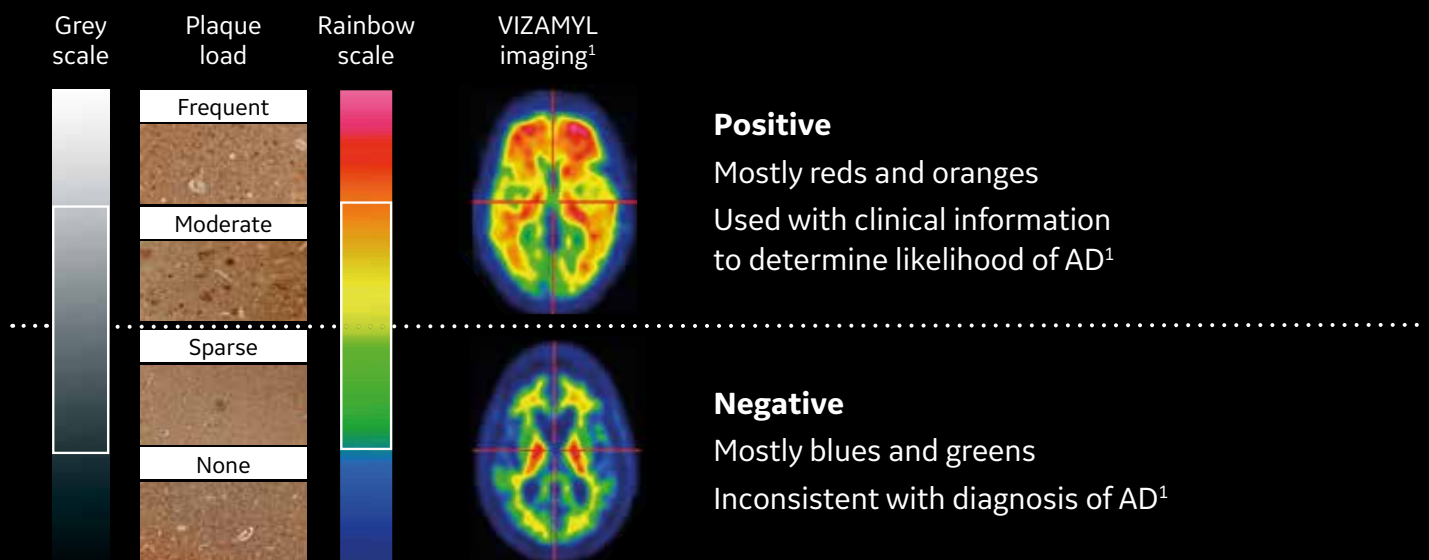
Specificity: 90%

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. Ikonomic MD et al. Acta Neuropathol Commun 2016; 4(1): 130.

Abbreviations

AD: Alzheimer's disease
PET: positron emission tomography

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine

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