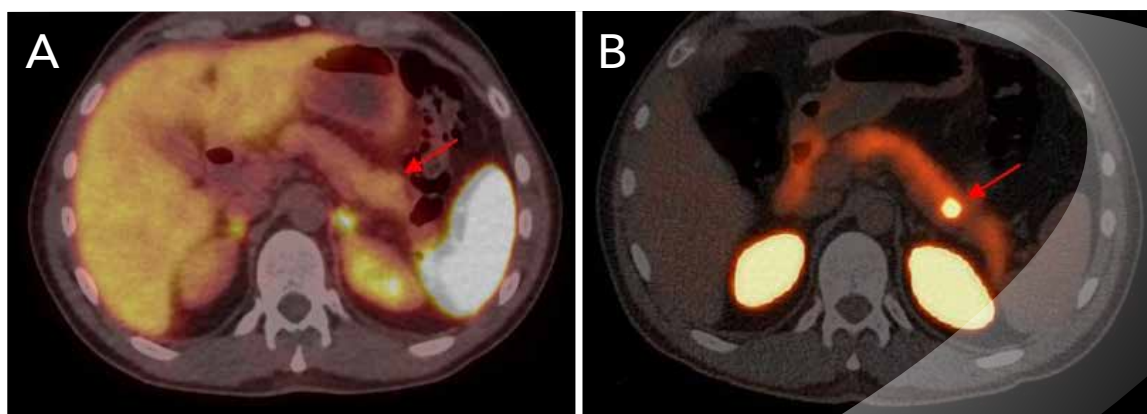


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



PET/CT casuïstiek:

[⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 bij insulinoom,
[⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 bij peritonitis carcinomatosa en
[¹⁸F]choline positieve lymfklieren na COVID-19 vaccinatie

Onderzoeker in de kijker:

Matthijs Valstar en de ontdekking van nieuwe
speekselklieren met behulp van [⁶⁸Ga]Ga-PSMA

Radionuclide therapieën in Nederland nemen toe

A visionary approach **to fight cancer**



INHOUD

CASE REPORT

- Lokalisatie van een verborgen insulinoom met [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT
M. Boss, M. Bex, V. Vandecavede, M. Gotthardt 2648

PRAKTISCHE ZAKEN

- EARL2 en aanbevelingen voor de kliniek
A.I.J. Arens, N. Tolboom, J.M. Zijlstra, R. Boellaard 2651

LEERSTOEL TOEGELICHT

- Multimodale Beeldvorming van Infecties en Inflammatoire Ziekten
A.W.J.M. Glaudemans 2654

CASE REPORT

- [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT in a patient with peritoneal carcinomatosis
I. van den Brink, A.J. Poot, O.W. Kranenburg, S.G. Elias, A.J. Witkamp, E.A. Strating, R. de Roos, J. Bemelmans, M. Dingemans, F.F.T. Ververs, B. de Keizer, M.G.E.H. Lam, A.F. van den Hoven 2656

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

- De ontdekking van nieuwe speekselklieren met behulp van [⁶⁸Ga]Ga-PSMA ligand
M. Valstar 2660

BESCHOUWING

- Radionuclide therapieën in Nederland: zijn we er klaar voor?
L.W. van Golen, A.J.A.T. Braat, B. de Keizer, C.A.T.M. Leijen, M.G.E.H. Lam 2663

CASE REPORT

- [¹⁸F]choline PET/CT after COVID-19 vaccine: not only a pitfall on 2-[¹⁸F]FDG-PET/CT
P.V.M. Linsen, R. Pijpers, M.I. Pauw 2674

PROEFSCHRIFTEN

- Towards clinical implementation of personalised PRRT in patients with neuroendocrine tumours
D.M.V. Huizing 2676

- Functional imaging in pheochromocytoma and paraganglioma
A. van Berkel 2678

- Ionising radiation quality and dose effects on DNA double strand break repair
S. Roobol 2680

PRAKTISCHE ZAKEN

- SeHCAT test bij verdenking chronische diarree door galzuurmalabsorptie - onbekend maakt onbemind?
J. Lavalaye 2682

DIENST IN DE KIJKER

- Treant Zorggroep
P.L. Jager, H. Stevens, J. van Dalen 2686

UIT DE OUDE DOOS

- Kleine en toepassingsgerichte apparatuur in de nucleaire geneeskunde 2691

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

2698

Tijden van transitie

Overgangsperioden kunnen gepaard gaan met tegenstrijdige percepties. Dit kan ook het geval zijn voor de evaluatie van de geïntegreerde opleiding radiologie en nucleaire geneeskunde. Een proces dat meer dan zes jaar geleden is gestart in Nederland. In het rapport "Toekomst NVNG" van de klankbordgroep (KBG), overhandigd aan het bestuur van de NVNG in het najaar van 2020, worden interessante aspecten beschreven aan de hand van een enquête gehouden onder de leden van de NVNG. Enerzijds vindt een meerderheid een versnippering van de nucleaire kennis over de verschillende differentiaties van de opleiding onwenselijk. Anderzijds acht een meerderheid de extra radiologische kennis die de gefuseerde opleiding meebrengt een grote meerwaarde. Het zoeken naar de harmonie tussen beide aspecten zal naar verwachting de komende tijd de aandacht van de diverse interne instanties van de NVNG opeisen.

Onafhankelijk van eventuele aanpassingen, is een cruciaal aspect van de gefuseerde opleiding haar aansluiting op de Europese nucleaire richtlijnen m.b.t. het specialisme nucleaire geneeskunde in de komende jaren. Essentieel om de kloof tussen de nieuwe opleiding en de Europese richtlijnen te verkleinen is het bestaan van een zelfstandige, nationale vereniging voor nucleaire geneeskunde als lid van de EANM te waarborgen. Dit kan echter niet gebeuren zonder controversiële gevoelens zoals te lezen is in een pas verschenen artikel in het Journal of Nuclear Medicine dat een venster biedt op de Europese mening, althans die van twee prominente leden van de EANM (1). In een uitgebreid commentaar op een publicatie gegenereerd in Groningen op basis van een enquête verspreid onder AIOS radiologie, waaronder een beperkt aantal nucleaire radiologie differentianten (2), wordt de conclusie getrokken dat de fusie van beide disciplines in Nederland blijkt te zijn mislukt. De auteurs argumenteren dat de nucleaire geneeskunde niet alleen op hybride beeldvorming zoals bijvoorbeeld PET/CT dient te varen, maar ook op diverse groeiende gebieden zoals theranostiek en translationele moleculaire beeldvorming. De discussie over de opleidingsmodellen van de nucleaire geneeskunde blijkt over de grenzen te gaan. Het is tijd om vanuit de NVNG het Nederlandse model goed uit te leggen in Europese en internationale vaktijdschriften aan de hand van recente evaluaties waaronder het rapport van de KBG.

Naast de opleiding is de overgang naar digitaal van het TvNG aan de beurt. Een tijd geleden is de internetsite van het tijdschrift zowel qua vorm als inhoud gemoderniseerd. Ook de papieren versie van het TvNG kreeg een noodzakelijke nieuwe opmaak. Deze aanpassingen hebben zich vertaald in een geleidelijke groei van het aantal wetenschappelijke bijdragen. Ook diverse nieuwe rubrieken hebben een vaste plaats gekregen, hetgeen heeft geleid tot een verbeterde identificatie van het TvNG. Echter, moderne vaktijdschriften worden in toenemende mate volledig gedigitaliseerd. Eind 2020 liet het bestuur van de NVNG de redactie van het TvNG weten te willen stoppen met de papieren versie en het tijdschrift uitsluitend in digitale vorm te willen publiceren. De redactie wil deze overgang implementeren op basis van een verbetering van de digitale editie met een open access systeem per artikel van het tijdschrift. Dat wil zeggen dat naast de volledige PDF-versie van ieder nummer de lezers direct per artikel toegang tot de inhoud kunnen krijgen. Omdat veel lezers hun tablet gebruiken om het TvNG te lezen vroeg de redactie uitgever Kloosterhof om te inventariseren of het tijdschrift ook in ePub formaat beschikbaar kan zijn. Dit heeft als voordeel dat het tijdschrift zich automatisch aanpast aan de grootte van het scherm, zodat de letters altijd goed leesbaar blijven. Een ander voordeel is de mogelijkheid om, waar nodig, wetenschappelijk en/of didactisch videomateriaal op te nemen in het artikel, hetgeen ook een uitdaging voor de auteurs kan betekenen.

Volledig virtueel ligt in het verschiet voor 2022. Voor 2021 blijft de traditionele aanpak van toepassing. Ook voor de huidige editie van het TvNG die deze keer casuïstiek in de vorm van primeurs aanbiedt. Ten eerste een verborgen insulinoom opgespoord met PET/CT en de nieuwe tracer [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4. Vervolgens doet [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT zijn intrede in Nederland om van nut

te zijn bij de diagnostiek van peritoneale metastasen in een casus van colorectaal carcinoom. De steeds actieve HOVON imaging groep bespreekt de voor- en nadelen van EARL 1.0 en EARL 2.0 met betrekking tot het maligne lymfoom. De kersverse voorzitter van de NVNG en oud redactielid van het TvNG Andor Glaudemans licht zijn leerstoel "Multimodale beeldvorming van infecties en inflammatoire ziekten" aan de Rijksuniversiteit Groningen toe. In de rubriek Onderzoeker in de Kijker beantwoordt dit keer Matthijs Valstar een aantal vragen over de ontdekking van nieuwe speekselklieren met behulp van [^{68}Ga]Ga-PSMA liganden. Na een uitgebreide beschouwing betreffende de toename van radionuclide therapieën in Nederland wordt een derde PET/CT casus gepresenteerd aan de hand van bevindingen gerelateerd aan COVID-19 vaccinatie. Na de samenvattingen van een drietal proefschriften wordt in de rubriek Praktische Zaken een pleidooi gehouden voor een revival van de SeHCAT test. In Dienst in de Kijker is de Treant zorggroep aan de beurt. Tenslotte besteedt Uit de Oude Doos aandacht aan de rol van kleine en toepassingsgerichte apparatuur door de jaren heen.

Het zijn tijden van transitie met een belangrijk overgangsproces voor het TvNG. Ook tijden van vaccinatie. De mouwen moeten opgestroopt blijven.

Referenties

1. Czemin J, Herrmann K. The disappearance act of Nuclear Medicine in the Netherlands: Just a new trick by the great Harry Houdini? J Nucl Med 2021;E-pub ahead of print, doi:10.2967/jnumed.121.262190
2. Velleman T, Noordzij W, Dierckx RAJO, Ongena Y, Kwee TC. The new integrated nuclear medicine and radiology residency program in the Netherlands: why do residents choose to subspecialize in nuclear medicine and why not? J Nucl Med 2021;E-pub ahead of print, doi:10.2967/jnumed.120.261503

Renato Valdés Olmos & Ben Bulten

Coverfoto: [^{68}Ga]Ga-DOTANOC PET/CT (A) en [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 (B) PET/CT beelden. Rode pijlen geven de locatie van het insulinoom aan, waar alleen op de [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT fokaal verhoogde traceropname te zien is. Het beeld komt uit het artikel "Lokalisatie van een verborgen insulinoom met [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT" van M. Boss et al.



Lokalisatie van een verborgen insulinoom met [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT

M. Boss PhD¹; M. Bex, MD, PhD²; Prof. V. Vandecavede, MD, PhD³; Prof. M. Gotthardt, MD, PhD¹

¹Afdeling Beeldvorming, Nucleaire Geneeskunde, Radboud University Medical Center Nijmegen, ²Afdeling Endocrinologie en ³Afdeling Radiologie, Universitair Ziekenhuis Leuven

Abstract

In this case report we describe the localisation of an occult insulinoma by [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4, a tracer which targets the glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R). Multiple other imaging methods had failed to detect this small neuroendocrine tumor. By localising this insulinoma, the patient could be treated and cured after years of suffering from severe hypoglycemic episodes. This case demonstrates the potential of this novel technique to become an important diagnostic imaging method for insulinoma.

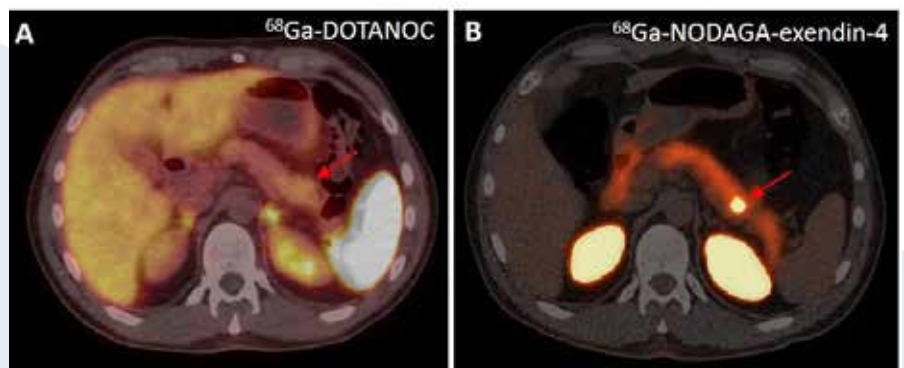
Introductie

Insulinomen zijn insuline-secreterende neuro-endocriene tumoren in het pancreas. Met een incidentie van 1-4 per miljoen mensen per jaar zijn ze de meest voorkomende oorzaak van endogeen hyperinsulinemische hypoglykemie in volwassenen zonder diabetes. Insulinomen zijn goedaardig in ongeveer 90% van de gevallen en patiënten kunnen volledig worden genezen door chirurgische verwijdering van de tumor (1,2). Om dit te kunnen bereiken is nauwkeurige preoperatieve lokalisatie nodig. Dit case report beschrijft de impact van een nieuwe beeldvormingstechniek, [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT, bij het lokaliseren van een insulinoom in een patiënt met terugkerende ernstige hypoglykemieën.

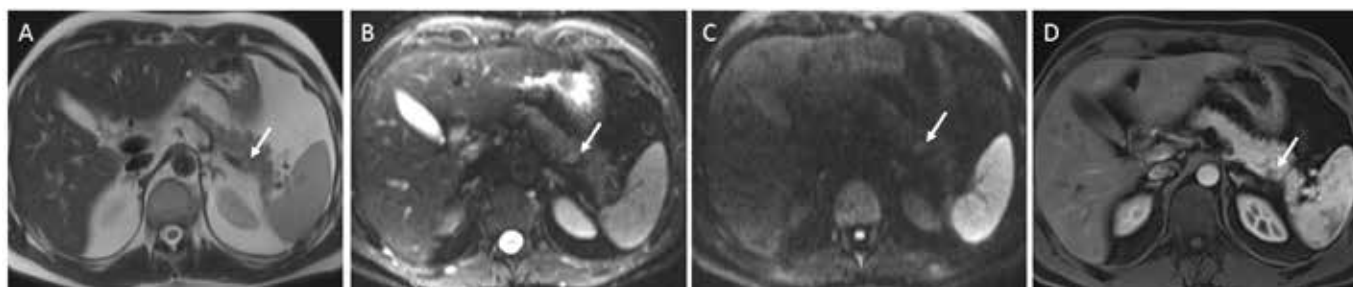
Casus

Een 45 jaar oude man presenteerde met regelmatige aanvallen van hypoglykemie over een periode van 3 jaar. Bij een eerste aanval 3 jaar geleden werd hij badend in het zweet wakker na forse inspanning gedurende de dag. Zijn toestand verbeterde na het nemen van druivensuiker. Hierna bleef hij regelmatige aanvallen hebben zonder belangrijke inspanningen vooraf, met vooral in nuchtere toestand en na acute stresssituaties zeer lage bloedglucosewaarden (tot 1,7 mmol/L). Na 2 jaar werd een glucosesensor geplaatst. Na ongeveer 2,5 jaar ervaart hij geen symptomen meer bij de hypoglykemie tenzij het glucose level lager was dan 2,2 mmol/L. Hiernaast heeft de patiënt een angst ontwikkeld om te sporten en heeft voortdurend veel honger, leidend tot gewichtstoename van 5-10 kg over 2 jaar tijd. Bij een nuchtere glykemie van 2,2 mmol/L werd een insuline van 112,9 pmol/L (16,26 mE/L), C-peptide van 0,915 nmol/L en pro-insuline van

92,5 pmol/L gedocumenteerd. Er was dus duidelijke sprake van een hyperinsulinemische hypoglykemie (3). Vanwege de verdenking op een insulinoom werd een CT met arteriële fase en een MRI pancreas uitgevoerd, die negatief werden verslagen. Ook werd een [⁶⁸Ga]Ga-DOTANOC PET/CT uitgevoerd, die evenmin aanwijzingen toonde voor een neuro-endocriene tumor in het pancreas of elders (figuur 1A). Bij het ontbreken van een duidelijke lokalisatie werd hij universitair verwezen waar een endoscopische echo werd uitgevoerd, waarbij geen focale lesie gevonden kon worden, ook na toediening van het contractmiddel SonoVue. Medicamenteuze behandeling met diazoxide (Proglidem 100 mg 3x daags) werd zonder effect op hypoglykemieën met verschillende bijwerkingen (buikpijn, ructus, winderigheid, snurken, verminderd sportvermogens) na 4 maanden gestaakt. Ook behandeling met Pasireotide (600 µg 2x daags) werd na 5 weken gestaakt vanwege gebrek aan



Figuur 1. [⁶⁸Ga]Ga-DOTANOC PET/CT (A) en [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 (B) PET/CT beelden. Rode pijlen geven de locatie van het insulinoom aan, waar alleen op de [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT focaal verhoogde traceropname te zien is.



Figuur 2. MRI beelden. Witte pijlen geven de locatie van het insulinoom aan. MRI toont een (A) heterogeen T2 intense nodule zichtbaar op (B) b50 diffusie gewogen MRI en met matige doch aanwezige diffusierestrictie op (C) b1000. Het letsel is (D) hypocapterend duidelijk aflijnbaar op contrast MRI.

effect en bijwerkingen (borborygmen, diarree).

Omdat met de standaard-beeldvormingstechnieken in eerste instantie geen insulinoom gedetecteerd kon worden, hebben we een [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT scan uitgevoerd. Hiertoe is één uur na injectie van 101 MBq [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 een PET/CT scan van het abdomen (10 min/bp) gemaakt. Deze scan toonde duidelijke focale traceropname dorsaal in de proximale staart van het pancreas, passend bij het beeld van een insulinoom (figuur 1B).

Bij een tweede lezing van de eerder uitgevoerde MRI tijdens het preoperatieve multidisciplinaire overleg werd het negatieve verslag herzien. De radioloog was op dat moment niet op de hoogte van de bevindingen van de PET/CT. Er was op de posterieure boord van de overgang pancreaslichaam en -staart een T2 matig heterogeen, intermediair intense nodule van 1,2 cm die hypo-intens is op de T1 zonder contrast, matig diffusierestrictief op diffusiegewogen beeldvorming doch duidelijk aflijnbaar zowel op het b50 en b1000 beeld, zonder arteriële hypercaptatie doch wel met veneuze wash-out, passend bij een klein pNET met goede differentiatie (zoals een insulinoom) (4,5) (figuur 2). De uitslag van de [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT werd naderhand gecorreleerd met de herziene MRI bevinding en gebruikt voor de planning van de chirurgische

behandeling van de patiënt.

Chirurgisch werd na lang zoeken een vaag afgelijnd hypodens letsel van $\pm 1,5$ cm ter hoogte van de pancreasstaart in nauwe relatie met de vena en arteria lienalis gevonden. Na uitvoeren van een distale pancreatectomie met en-bloc splenectomie werd histologisch een goed omschreven, niet omkapseld, goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumor graad 1 aangetoond met een maximale diameter van 1,2 cm, met positieve immunohistochemie voor insuline. De patiënt is sinds de operatie klachtenvrij zonder verdere hypoglykemieën.

Discussie

Preoperatieve lokalisatie van insulinomen is een uitdaging. Vanwege de vaak beperkte grootte van insulinomen (82% < 2 cm, 47% < 1 cm) hebben de non-invasieve anatomische beeldvormingstechnieken CT en MRI een beperkte gevoeligheid van respectievelijk 44% en 53% (6). Een mogelijke verklaring is dat goed gedifferentieerde neuro-endocriene tumoren met weinig tot geen maligne potentieel in regel niet-diffusierestrictief zijn (4,5), waardoor men zich op de beelden verkijkt, zoals in deze case. Somatostatine-receptor (SSTR)-PET ([^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE/TOC/NOG) is de standaard nucleaire beeldvormingstechniek voor neuro-endocriene tumoren, met een hoge gevoeligheid door de vaak hoge expressie van de SSTR in de meeste

subtypes van neuro-endocriene tumoren. In de meerderheid van goedaardige insulinomen is de SSTR expressie echter beperkt (7). Hierdoor is de gevoeligheid van deze techniek voor de detectie van insulinomen beperkt en zijn gevoeligheden tussen 33% en 85% beschreven (8,9), waarschijnlijk afhankelijk van de aard van de tumoren.

Voor endoscopische echo wordt een relatief hoge gevoeligheid voor detectie van insulinomen beschreven van ongeveer 75% (8), maar deze techniek is invasiever en daardoor meer belastend voor de patiënt.

In tegenstelling tot de lage expressie van de SSTR, wordt in 92% van de goedaardige insulinomen een hoge expressie van de glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) gevonden (7). Exendin is een stabiel analoog van het hormoon GLP-1. Dit peptide bindt de GLP-1R specifiek met een hoge affiniteit. De mogelijkheid om insulinomen te detecteren met behulp van radioactief gelabeld exendin is in klinische studies aangetoond voor SPECT met ^{111}In -gelabeld exendin en PET met [^{68}Ga]Ga-DOTA-exendin-4 (8,10-13). Door NODAGA als chelator te gebruiken in plaats van DOTA kunnen we een hogere specifieke activiteit verkrijgen waardoor we lagere, subfarmacologische peptidedoses kunnen gebruiken. Dit komt de beeldkwaliteit ten goede en voorkomt bekende bijwerkingen van radioactief exendin, zoals misselijkheid en braken (14).

[⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 wordt momenteel in een prospectieve multicenterstudie vergeleken met alle huidige standaard non-invasieve beeldvormingstechnieken (CT, MRI, SSTR PET) voor de lokalisatie van insulinomen (NCT03189953). Deze casus laat een bewijs zien van detectie van een verborgen insulinoom met deze nieuwe tracer en daarmee de potentie van deze techniek om een belangrijke diagnostische procedure te worden voor detectie van insulinomen. Hiernaast illustreert deze casus de grote waarde die deze techniek kan hebben voor patiënten met verborgen insulinomen. Door de uitdagende detectie van insulinomen lopen patiënten vaak lang met klachten rond waardoor ze zeer beperkt worden, voordat ze adequaat behandeld kunnen worden. In deze casus heeft de correlatie van [⁶⁸Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT met de MRI de succesvolle chirurgische behandeling en daarmee genezing van de patiënt mede mogelijk gemaakt. Betere lokalisatie van insulinomen kan dus leiden tot snellere behandeling en genezing van patiënten waardoor hun kwaliteit van leven in hoge mate verbeterd wordt.

marti.boss@radboudumc.nl ♦

Referenties

1. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*. 2012;35(4):589-601
2. Kinova MK. Diagnostics and treatment of insulinoma. *Neoplasma*. 2015;62(5):692-704
3. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(3):709-28
4. Guo C, Zhuge X, Chen X, Wang Z, Xiao W, Wang Q. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in predicting World Health Organization grade in G1/G2 pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4141-6
5. Lotfalizadeh E, Ronot M, Wagner M, Cros J, Couvelard A, Vullierme MP, et al. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumour grade with MR imaging features: added value of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1748-59
6. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*. 2014;43(5):675-86
7. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(5):781-93
8. Antwi K, Fani M, Heye T, Nicolas G, Rottenburger C, Kaul F, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(13):2318-27
9. Prasad V, Sainz-Esteban A, Arsenic R, Plockinger U, Denecke T, Pape UF, et al. Role of (68)Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(9):1593-600
10. Christ E, Wild D, Ederer S, Béhé M, Nicolas G, Caplin ME, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multicentre imaging study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2013;1(2):115-22
11. Christ E, Wild D, Forrer F, Brändle M, Sahli R, Clerici T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(11):4398-405
12. Wild D, Mäcke H, Christ E, Gloor B, Reubi JC. Glucagon-like peptide 1-receptor scans to localize occult insulinomas. *The New England journal of medicine*. 2008;359(7):766-8
13. Antwi K, Fani M, Nicolas G, Rottenburger C, Heye T, Reubi JC, et al. Localization of Hidden Insulinomas with Ga-DOTA-Exendin-4 PET/CT: A Pilot Study. *J Nucl Med*. 2015;56(7):1075-8
14. Fani M, Del Pozzo L, Abiraj K, Mansi R, Tamma ML, Cescato R, et al. PET of somatostatin receptor-positive tumors using 64Cu- and 68Ga-somatostatin antagonists: the chelate makes the difference. *J Nucl Med*. 2011;52(7):1110-8

EARL2 en aanbevelingen voor de kliniek

A.I.J. Arens, MD¹; N. Tolboom, MD, PhD²; Prof. J.M. Zijlstra, MD, PhD³; Prof. R. Boellaard, PhD⁴

¹Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, Radboudumc, Nijmegen, ²Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, UMC Utrecht, Utrecht, ³Afdeling hematologie, Cancer Centre Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, ⁴Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, Cancer Centre Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, Namens de HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) imaging werkgroep

Samenvatting

Medio 2020 is door EARL (<https://earl.eanm.org/about-earl-2/>) een nieuwe gemoderniseerde prestatie standaard voor kwantitatieve [¹⁸F]FDG PET/CT geïntroduceerd, de EARL standaard 2 (EARL2). EARL2 is de update van de eerdere EARL standaard 1 (EARL1). EARL2 leidt tot kwantitatieve geharmoniseerde PET/CT systeem prestaties met een hogere SUV (c.q. hoger contrast) ten opzichte van de huidige EARL1. Dit kan echter leiden tot een significante overschatting van kwantitatieve en visuele beoordelingen indien gebruik wordt gemaakt van de op EARL1 gevalideerde scores, zoals bij het maligne lymfoom. Daarom adviseren wij om, met name bij het maligne lymfoom, vooralsnog de EARL1 reconstructie te blijven gebruiken voor respons beoordeling.

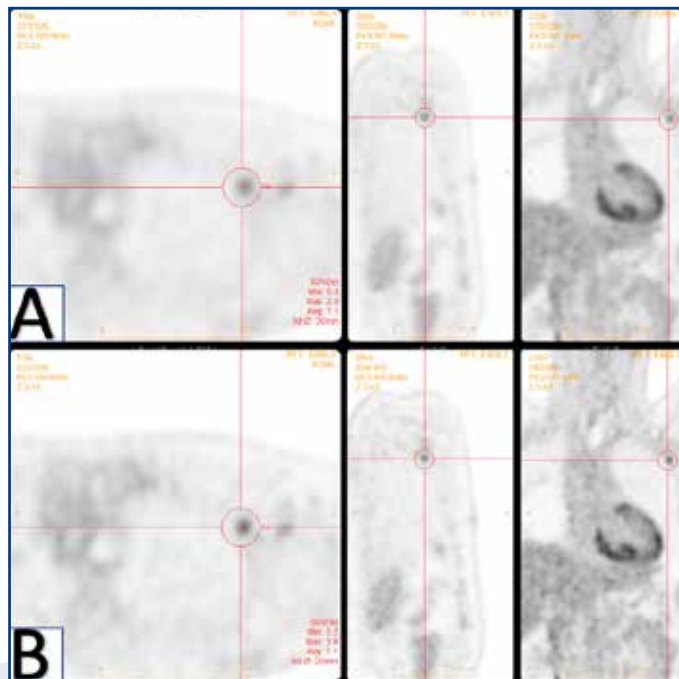
EARL1

Sinds 2010 kennen we de EANM richtlijnen voor harmonisatie en standaardisatie van PET/CT procedures en ijking van PET/CT systemen. Deze zijn essentieel om PET/CT als een kwantitatief instrument in te zetten en om beelden met elkaar te kunnen vergelijken (2,3). Ook visuele beoordelingen worden beïnvloed door variatie in beeldkwaliteit. De EARL accreditatie heeft harmonisatie van de beeldkwaliteit en de kwantitatieve bepalingen van PET/CT camera's als doel (4).

EARL2

De eerdere EARL standaard 1 (EARL1) is gebaseerd op reconstructie methodes zonder de zogenaamde point spread function (PSF) te gebruiken. De recent geïntroduceerde en gemoderniseerde EARL standaard 2 (EARL2) staat het gebruik van deze moderne PSF reconstructies wel toe. PSF is een technologie om de resolutie van de beelden te verbeteren en is ingebouwd in het reconstructie algoritme van de

nieuwste generaties PET/CT scanners. Deze techniek heeft als voordeel dat kleinere laesies beter gedetecteerd kunnen worden. EARL2 leidt tot kwantitatieve geharmoniseerde PET/CT systeem prestaties met een hogere SUV (c.q. hoger contrast) ten opzichte van de huidige EARL1 (1,5). Daarmee heeft het invloed op de interpretatie van de beelden zowel ten aanzien van de visuele beoordelingen als kwantitatieve analyses (figuur 1)(6).



Figuur 1. Interim [¹⁸F]FDG PET/CT-scan van een patiënt met een Hodgkin lymfoom met alleen lokalisaties in de linker oksel. Wanneer de scan met EARL1 wordt gereconstrueerd bedraagt de SUVmax van zowel de klier als de lever 2,9 en is de Deauville score zowel visueel als kwantitatief 3 (DS3). Meting van de klier op de axiale, transversale en coronale opname (A). Wanneer de scan met EARL2 wordt gereconstrueerd bedraagt de SUVmax van dezelfde klier 3,9 en de SUVmax van de lever 3,1, de Deauville score is nu zowel visueel als kwantitatief 4 (DS4). Meting van dezelfde klier op de axiale, transversale en coronale opname (B).

Score	Mate van [¹⁸ F]FDG-uptake
Score 1	Geen uptake
Score 2	Uptake ≤ mediastinale bloedpool
Score 3	Uptake > mediastinale bloedpool en ≤ lever
Score 4	Matig verhoogde uptake t.o.v. de lever
Score 5	Duidelijk verhoogde uptake t.o.v. de lever en/of nieuwe laesies die worden toegeschreven aan maligne lymfoom
Score X	Nieuwe uptake niet toegeschreven aan maligne lymfoom

Figuur 2. Deauville score

Effect EARL2 op SUVmax

Het gebruik van reconstructies met PSF heeft als nadeel dat de SUVmax waarden flink overschat (> 50%) kunnen worden. Dit effect treedt vooral op bij kleinere laesies met een diameter van circa 1 tot 1,5 cm (7). Dit verschijnsel wordt ook het zogenaamde Gibbs artefact genoemd. Deze overschatting van de SUVmax vindt echter niet plaats in grotere homogene gebieden zoals de lever, welke bij visuele beoordeling van de zogenaamde interim PET als referentie wordt gebruikt c.q. bij de Deauville score.

Zoals eerder in dit tijdschrift beschreven door Adam et al (6) en anderen (8) kan de PSF-reconstructie bij patiënten met een maligne lymfoom bij wie standaard de Deauville score (DS) wordt gebruikt voor beoordeling van therapie respons, leiden tot een hogere Deauville score. De Deauville score is een visuele beoordeling en bevat 5 scores.

De Deauville score wordt bepaald door de [¹⁸F]FDG opname in een patho-logische laesie te vergelijken met de [¹⁸F]FDG opname in de mediastinale bloedpool en lever

(figuur 2). Omdat de therapie van patiënten met een Hodgkin lymfoom bepaald wordt op basis van de Deauville score van een interim PET na 2 kuren, kan een hogere score leiden tot een andere en intensievere behandeling. Deze intensificatie is meer toxisch en kan o.a. tot onvruchtbaarheid leiden. Daarom moeten we ervoor zorgen dat we de (interim)PET beelden beoordelen op de juiste reconstructie, de EARL1 reconstructie, tot dat de beoordelingscriteria zijn aangepast aan de EARL2.

Overstap EARL1 op EARL2

Voor de beoordeling van scans waarbij er gebruikt wordt gemaakt van een op EARL1 gevalideerde score zoals met name het maligne lymfoom is het daarom onverstandig ongevalideerd de overstap van EARL1 naar EARL2 te maken. Mogelijk zullen visuele beoordelingscriteria zoals de Deauville score moeten worden aangepast (9). Daarom zal eerst moeten worden nagegaan hoe PET beelden o.b.v. de nieuwe EARL2 vergeleken kunnen worden met historische data die o.b.v. EARL1 zijn verkregen. Toepassing van

een eenvoudig filter lijkt deze stap mogelijk te maken, maar moet nog worden gevalideerd (1).

Conclusie

EARL2 is beschikbaar maar kan nog niet zonder meer gebruikt worden in de klinische praktijk. We adviseren voor klinische visuele beoordeling van scans waarbij er gebruikt wordt gemaakt van een op EARL1 gevalideerde score zoals voor het maligne lymfoom voorsnog de beelden conform EARL1 te blijven beoordelen.

EARL2 kan naast EARL1 worden ingezet bij nieuwe studies om zo voldoende informatie te krijgen om de beoordelingscriteria aan te passen en/of kwantitatieve EARL2 Deauville scores te ontwikkelen.

anne.arens@radboudumc.nl ♦

Referenties

1. Kaalep A, Burggraaff CN, Pieplenbosch S, et al. Quantitative implications of the updated EARL 2019 PET-CT performance standards. *EJNMMI Phys.* 2019; 6(1):28
2. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber

- WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(1):181-200
3. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):328-54
 4. Kaalep A, Sera T, Oyen W, et al. EANM/ EARL FDG-PET/CT accreditation - summary results from the first 200 accredited imaging systems. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(3):412-22
 5. Ly J, Minarik D, Edenbrandt L, Wollmer P, Trägårdh E. The use of a proposed updated EARL harmonization of 18F-FDG PET-CT in patients with lymphoma yields significant differences in Deauville score compared with current EARL recommendations. EJNMMI Res. 2019;9(1):65
 6. Adam JA, van Assema DME, Arens AIJ, et al. De klinische impact van PET/CT resolutie modellering op de interpretatie van PET/CT studies bij patiënten met een maligne lymfoom. TvNG 2018;40(2):1937-41
 7. Lasnon C, Desmonts C, Quak E, et al. Harmonizing SUVs in multicentre trials when using different generation PET systems: prospective validation in non-small cell lung cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(7):985-96
 8. Barrington SF, Sulkin T, Forbes A, Johnson PWM. All that glitters is not gold - new reconstruction methods using Deauville criteria for patient reporting. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):316-17
 9. Boellaard R, Sera T, Kaalep A, et al. Updating PET/CT performance standards and PET/CT interpretation criteria should go hand in hand. EJNMMI Res. 2019;9(1):95

▼ 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 *luteinizing 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 gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **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, lage *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, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en 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, bottrauma; 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:** 04/2020. **Versie:** augustus 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-2



Multimodale Beeldvorming van Infecties en Inflammatoire Ziekten



Sinds 1 februari 2020 bekleedt prof. dr. Andor W.J.M. Glaudemans de leerstoel 'Multimodale Beeldvorming van Infecties en Inflammatoire Ziekten' aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) en het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Wij vroegen prof. Glaudemans naar het doel en de relevantie van zijn leerstoel.

Het doel van deze leerstoel is om met innovatieve multimodale en hybride beeldvorming onderzoek te verrichten naar infecties en inflammatoire ziekten, inclusief onderzoek naar zorg- en device-geassocieerde infecties/inflammatie bij de immuungecompromiteerde patiënt (zoals na transplantatie of tijdens/na oncologische behandeling) en (tumor) immunologie. De volledige researchlijn heet dan ook **"Imaging I³"** = Infecties, Inflammatie, en (tumor)Immunologie.

In hoofdlijnen betreft deze leerstoel het implementeren van nieuwe radiofarmaca in de kliniek (in

samenwerking met onze radiochemici in het UMCG), het ontwikkelen van innovatieve methodologie, het opstellen van richtlijnen (intern UMCG, landelijk, en Europees), én het bijdragen aan *precision care* en *personalized medicine*. De leerstoel is ingedeeld bij het Medical Imaging Center (bestaande uit de afdelingen Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming én Radiologie) van het UMCG en binnen de onderzoeksgroepen BRIDGE (*Basic and Translational Research and Imaging Methodology Development in Groningen*) en TRIGR (*Translational Immunology Groningen*), die weer gekaderd zijn binnen de respectievelijke onderzoeksscholen KOLFF en GUIDE. Deze leerstoel omvat ook het onderzoeken van veelbelovende toekomstige technieken binnen de beeldvorming, zoals *optical imaging*, *artificial intelligence* en theragnostiek. Tevens sluit het aan bij de speerpunten van het UMCG (healthy ageing, complexe zorg) en bij de onderzoekspijlers van het UMCG (mechanismen van ziekten en innovatieve diagnostiek en therapie).

De belangrijkste onderzoeksgebieden betreffen:

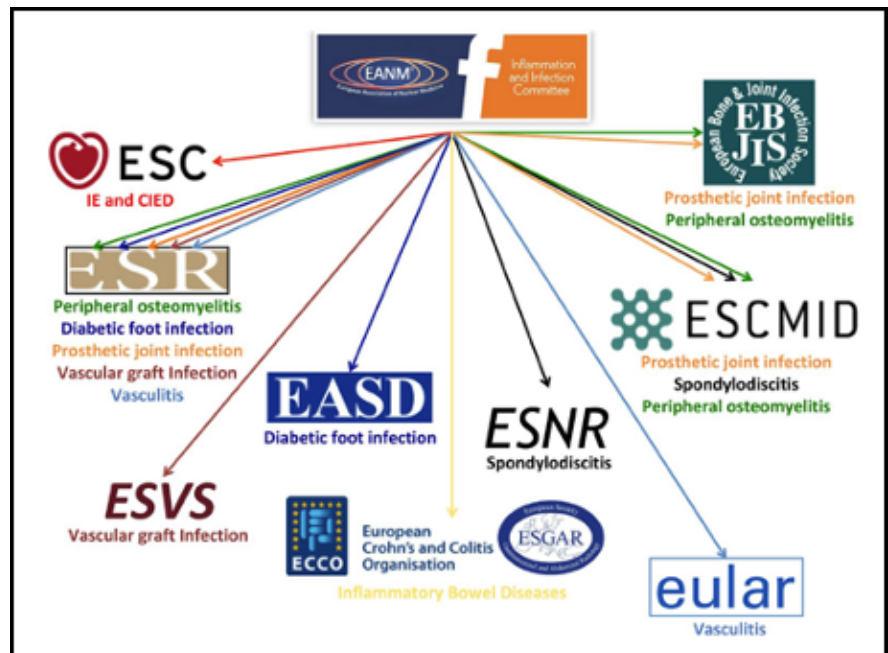
- **Infecties:** Musculoskeletale infecties (fractuur-gerelateerde infecties, gewrichtsprothese infecties, geïnfecteerde diabetische voet, osteomyelitis, spondylodiscitis, geïnfecteerd osteosynthesemateriaal), cardiovasculaire infecties (endocarditis, geïnfecteerde vaatprothesen, device-geassocieerde infecties), patiënten met bacteriëmie/sepsis, infecties bij kinderen, en het afbeelden van specifieke

bacteriële infecties en schimmelinfecties;

- **Inflammatoire Ziekten:** Vasculitis/PMR, amyloïdose, (cardiale) sarcoïdose, tuberculose, HIV/AIDS, afstoting en PTLD na orgaantransplantaties, en inflammatoire ziekten bij kinderen;
- **(tumor)Immunologie:** Afbeelden van specifieke immuun cellen (lymfocyten, macrofagen, etc), afbeelden van immuunreacties/checkpoints (PDL-1/PD-1) bij tumoren.

Beeldvorming van infecties en inflammatoire ziekten heeft de laatste 10 jaar een enorme sprong voorwaarts gemaakt. Omdat er tegenwoordig een veelvoud aan beeldvormende technieken is (zowel gevestigde technieken als veelbelovende technieken in opkomst) is het van belang om deze zorgvuldig toe te passen, op het juiste moment en bij de juiste patiënt, om wildgroei in beeldvorming te voorkomen en de diagnostiek behandelbaar en kosteneffectief te laten blijven. In 2019 heb ik mijn deelcertificering musculoskeletale radiologische beeldvorming behaald. Het is vaak belangrijk om de bestaande radiologische en nucleaire beeldvormende technieken gezamenlijk in te zetten bij patiënten met infecties en inflammatoire ziekten. Echter, soms is één techniek ook voldoende, en derhalve is het belangrijk om voldoende data te verkrijgen over de effectiviteit en accuratesse van al deze technieken, om zo te bepalen welke techniek nu het beste is bij welke indicatie, bij welke patiënt, en op welk tijdstip van de ziekte.

Om dit te bereiken is standaardisatie en harmonisatie noodzakelijk, via nationale en internationale samenwerking. Nationaal niet alleen via de NVNG en de NVvR, maar ook samen met klinische verenigingen. Dat dit succesvol kan zijn, is internationaal al bewezen. Via mijn betrokkenheid als lid (sinds 2012) en als voorzitter (van 2018 tot begin 2021) van het *Inflammation and Infection Committee* van de EANM, heb ik kunnen bijdragen aan het opstellen van vele internationale richtlijnen en aanbevelingen op het gebied van infecties en inflammatoire ziekten. Deze richtlijnen werden altijd opgesteld samen met klinische verenigingen. We hebben de klinici nodig, zij kunnen ons zeggen wat ze nodig hebben en verwachten van ons, en wij kunnen hen al onze prachtige beeldvormende mogelijkheden laten zien. En gelukkig hebben we intussen ook veel bewijs verkregen voor het nut van onze tracers en technieken in de klinische praktijk. Figuur 1 laat een overzicht zien van diverse Europese richtlijnen die geschreven zijn samen met klinische verenigingen zoals de ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), de EBJIS (*European Bone and Joint Infection Society*), de EULAR (*European League Against Rheumatism*), de EASD (*European Association for the Study of Diabetes*), de ESVS (*European Society for Vascular Surgery*), etc. Diverse andere richtlijnen zullen binnenkort gereed zijn en er wordt gewerkt aan een 2.0 versie van de FDG richtlijn voor infecties en inflammatoire ziekten, aangezien er sinds 2013 enorm veel veranderd is op dit gebied. Vanzelfsprekend worden deze richtlijnen toegelicht op internationale symposia, zowel voor beeldvormers als voor klinici, en vindt hierover onderwijs plaats via de ESMIT (*European School of Molecular Imaging and Therapy*).



Figuur 1. Het werk van het Inflammatie en Infectie Committee van de EANM: recent gepubliceerde richtlijnen samen met internationale klinische verenigingen.

Andere doelen de komende jaren zijn het ontwikkelen van nieuwe specifieke tracers. Tot nu toe is het tracer assortiment voor infecties en inflammatoire ziekten grotendeels beperkt tot FDG en de gelabelde witte bloedcellen, maar ik verwacht de komende jaren nieuwe en specifieke bacteriële tracers, en nieuwe tracers gericht op immuuncellen. De toekomst zal uitwijzen of deze nieuwe tracers een klinische positie kunnen veroveren. Waar ik wel zeker van ben, is de *game changer* die de total body PET/CT camera voor de nucleaire geneeskunde zal betekenen. In het najaar van 2021 zal in het UMCG de nieuwe Quadra PET/CT camera beschikbaar zijn. Ik verwacht hier veel van: een whole body scan binnen een aantal minuten, en/of een lagere stralingsbelasting, maakt deze camera geschikt voor populaties die we vroeger niet konden scannen. De enorme vooruitgang die we de afgelopen 20 jaar hebben meegemaakt met de PET/CT camera kon nog wel eens overtroffen worden door deze total body camera systemen. De komende jaren zullen dan ook

zeker weer interessant worden voor een verdere ontwikkeling van ons prachtige vakgebied. Dit geldt zeker ook op het gebied van infecties en inflammatoire ziekten. Misschien zijn we over een aantal jaar eindelijk in staat om het onderscheid te kunnen maken tussen infectie, inflammatie en tumoren.

Prof. Dr. Erik F.J. de Vries, per 1 april 2019 benoemd tot hoogleraar aan de RUG en het UMCG (zie TvNG 2020-1) met als leerstoel "de translationele moleculaire beeldvorming, in het bijzonder positron emissie tomografie", en ik waren van plan een dubbeloratie te geven en dit te vieren met een feest achteraf. Dit stond gepland in november 2020, maar moest gecancelled worden wegens de COVID-19 situatie. Indien de situatie het toelaat, zal deze dubbeloratie nu plaatsvinden op 9 november 2021. Nadere informatie hierover zal natuurlijk volgen.

a.w.j.m.glaudemans@umcg.nl ♦

[⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT in a patient with peritoneal carcinomatosis

I. van den Brink, MD¹; A.J. Poot, PhD¹; O.W. Kranenburg, PhD²; S.G. Elias, MD, PhD³; A.J. Witkamp, MD, PhD²; E.A. Strating, MD²; R. de Roos¹; J. Bemelmans¹; M. Dingemans¹; F.F.T. Ververs, PhD¹; B. de Keizer, MD, PhD¹; M.G.E.H. Lam, MD, PhD¹; A.F. van den Hoven, MD, PhD¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, ²Department of Surgical Oncology, ³Department of Epidemiology, Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht

Abstract

We present a case of a patient, previously treated for peritoneal metastases from colorectal cancer with HIPEC surgery, who underwent PET/CT with [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 at our centre to determine whether peritoneal carcinomatosis had recurred. This was the first clinical application of this novel tracer that targets cancer associated fibroblast activity. Conventional contrast enhanced CT and MRI were acquired in conjunction. The [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT clearly demonstrated intense focal tracer uptake in a pelvic peritoneal deposition that was also apparent on CT. In addition, [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT demonstrated another peritoneal deposition on the serosal surface of a bowel wall that was missed in the clinical CT and MRI read, as well as more subtle diffuse peritoneal metastatic involvement in the abdomen, which was not at all visible on radiological imaging. This case illustrates the anticipated clinical value that FAPI-PET/CT may come to play in challenging oncological imaging tasks such as the detection of peritoneal carcinomatosis.

Case

A 71-year old male presented with abdominal pain, vomiting and constipation, raising the clinical

suspicion of ileus. Notably, he had already been hospitalised with recurrent episodes of ileus in the weeks before.

Two years earlier, the patient had been diagnosed with a caecal adenocarcinoma after participating in the national screening

programme for colorectal cancer. Staging CT showed three suspect locoregional lymph nodes and no distant metastasis. Within a month of diagnosis, he presented with obstructive bowel symptoms and underwent emergency surgery with the intent of a right hemicolectomy. During surgery however, extensive

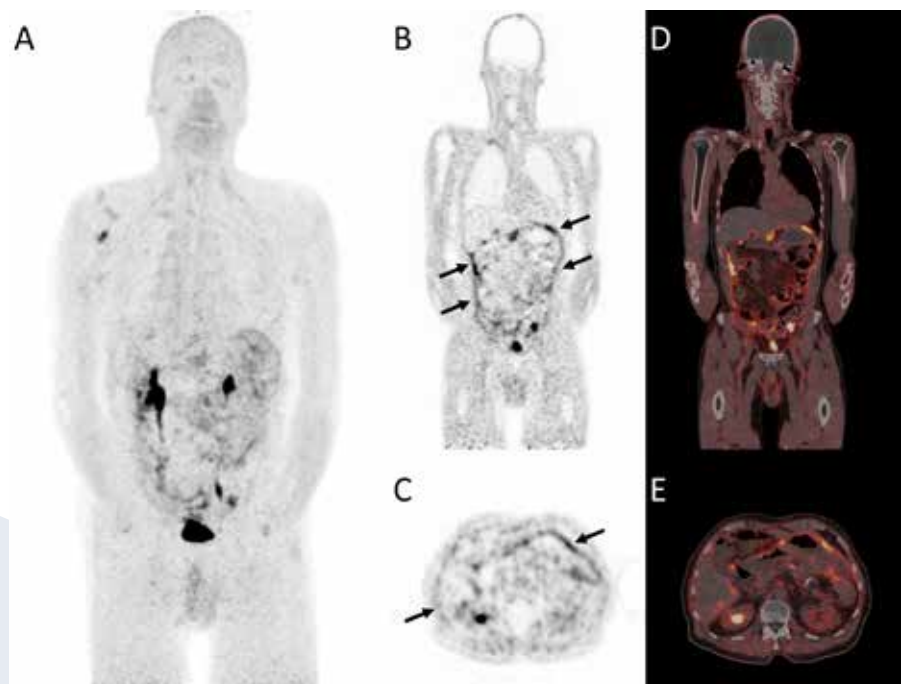


Figure 1. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT images corresponding with the reported case. The MIP image (A) shows no physiological uptake except for renal tracer excretion. Focal intense pathological activity is seen in pelvic peritoneal depositions, but this is better appreciated in the images of Figure 2 and 3. Diffuse increased activity along the abdominal peritoneal lining (arrows) on the coronal and axial images (B-E) corresponds to diffuse peritoneal carcinomatosis. Non-malignant focal FAPI uptake in the right shoulder, interpreted as aspecific inflammatory musculoskeletal fibroblast activity.

peritoneal carcinomatosis was revealed (peritoneal cancer index (PCI) was 27). Thus, no hemicolectomy was performed and an ileostomy was created. Subsequently, the patient received standard first-line chemotherapy. Following laparoscopic restaging to PCI 15, extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) were performed. Pathological post-treatment staging was ypT3N1aM1. After treatment, the patient had no clinical or radiological signs of recurrence for a year. During his recent hospitalisations, repeated CT abdomen and MRI showed mild dilatation of bowel loops, without an abrupt calibre change to indicate a mechanical ileus. A new small peritoneal lesion was found deep in the pelvis, with a differential diagnosis of recurrent peritoneal carcinomatosis or postoperative changes.

During his latest admission, PET/CT with the novel radiopharmaceutical [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 showed intense tracer uptake in two focal peritoneal lesions as well as diffuse peritoneal activity, confirming recurrent peritoneal carcinomatosis (figure 1, 2). On the same day, contrast enhanced CT and MRI (protocol optimised for peritoneal carcinomatosis detection) were acquired. Only the focal peritoneal lesion deep in the pelvis, adjacent to the sigmoid colon, was recognised during clinical read of the CT and MRI. The serosal lesion, ventrally located in the left hemi-abdomen, was initially not recognised, presumably due to its close proximity to the bowel wall. This lesion was identified with the aid of the [^{68}Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT (figure 3). The diffuse peritoneal disease was not at all visible on CT or MRI. The PET also showed physiological renal tracer excretion and focal tracer uptake in the right shoulder at the level

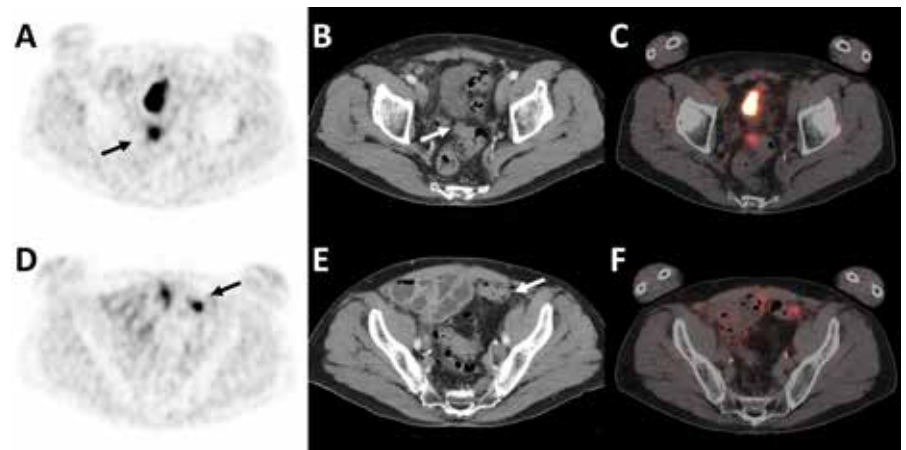


Figure 2. Axial PET (A,D), CT (B,E) and fusion (C,F) images show pathological activity in focal peritoneal metastatic lesions in the pelvis. The lesion adjacent to the sigmoid colon (A-C; arrow) was the only lesion identified on CT and MRI. On the contrary, the ventrally located serosal lesion in the left hemi-abdomen (D-F; arrow), was initially not recognised on CT and MRI, presumably due to its close proximity to the bowel wall.

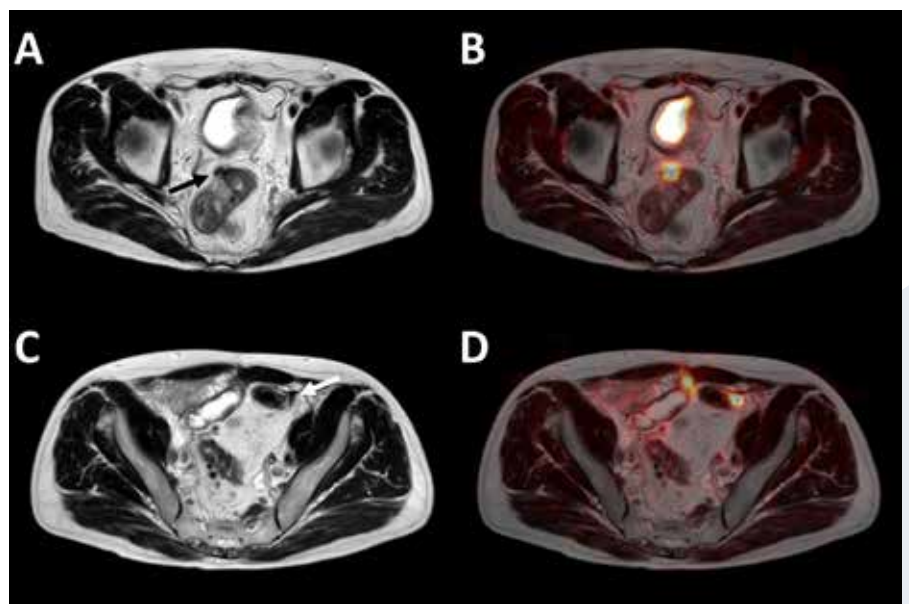


Figure 3. Axial T2-weighted MRI images (A,C) and PET-MRI fusion (B,D) images depicting the same lesions as in figure 2.

of the joint capsular attachment to the glenoid bone, without signs of osteoarthritis on CT. The shoulder uptake was interpreted as aspecific inflammatory musculoskeletal fibroblast activity, potentially related to frozen shoulder.

Second-line systemic therapy was initiated and follow up imaging was planned for treatment evaluation.

Discussion

[^{68}Ga]Ga-FAPI-46 belongs to a class of tracers targeting the fibroblast

activation protein (FAP), which is expressed on the surface of cancer-associated fibroblasts (CAFs). CAFs are important modulators of the tumour stroma, which represents up to 90% of the total tumour tissue (1) and are increasingly recognised as an important determinant of cancer behaviour (2). CAFs contribute to the acidity and stiffness of the tumour stroma, which in turn promotes invasive cancer growth, escape from the immune system and metastatic spread. This insight initially led to the development of FAP targeting therapeutic agents including FAP inhibitors (FAPIs), and has more recently enabled the development of FAPI-based radiotracers for PET imaging.

The first successful FAPI-based radiotracers were developed at the University Hospital Heidelberg. These are quinolone-based inhibitors coupled with chelators (DOTA) that specifically bind to human and murine FAP and are almost completely internalised. FAPI-04 showed the best combination of stability in human serum, affinity for FAP and a slow excretion (3). Subsequent efforts to further improve tumour uptake and retention culminated in the development of the FAPI-46 molecule (4). In this patient, we were able to use FAPI-46 and label it with gallium-68 fully automatic. This is a practical solution for clinical application (5). The most recent tracer innovations include the development of the squaric acid (SA) containing radiopharmaceuticals [^{68}Ga][Ga-DOTA.SA.FAPI and [^{68}Ga][Ga-DOTA^{5m}.SA.FAPI, as well as [^{18}F]- and [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] labelled FAPI tracers (6,7). Thus far, none of these radiopharmaceuticals are commercially available. Like [^{18}F]FDG, FAPI-based radiotracers have been shown to accumulate in a broad range of cancer types (8,9). However, contrary to [^{18}F]FDG, most show very limited background activity.

FAPI-04 and FAPI-46 show virtually no physiological uptake except for renal excretion. This is one of the key benefits over [^{18}F]FDG, where physiological metabolic activity in the brain, Waldeyer's ring, heart, liver, spleen, pancreas, bowel and bladder may mask pathology. FAPI-PET imaging may also be able to reveal smaller tumours compared with [^{18}F]FDG, because CAFs may outnumber epithelial cancer cells in many cases. Another benefit of FAPI-tracers is that imaging is unaffected by metabolic state, rendering pre-procedural fasting unnecessary, and avoiding problems associated with hyperinsulinemia and brown adipose tissue activation. In addition to its anticipated benefits for tumour detection, FAPI imaging may reveal important prognostic information, since high FAP expression has been correlated with high grade of local tumour invasion, increased risk of lymph node metastases and decreased overall survival (1). Our case illustrates current challenges with peritoneal carcinomatosis detection. The pre-surgical CT and MRI failed to reveal widespread peritoneal carcinomatosis, which was apparent upon visual inspection during laparoscopy. For this reason, diagnostic laparoscopy remains the gold standard for diagnosis and evaluation of disease extent. The peritoneal cancer index is an important prognostic factor for overall survival, and can be used to determine resectability of peritoneal metastases in colorectal cancer (10). If disease extent on FAPI-PET imaging turns out to accurately reflect the laparoscopic PCI score, unnecessary surgical procedures may be avoided in patients with extensive disease. The exact role of FAPI-PET imaging will have to be established in the future. Although we expect it to solve a variety of clinical challenges, it will probably not be a fix-all solution. First, not all malignancies show high FAP

expression, especially not mucoid type adenocarcinomas. Second, a variety of benign diseases have already been shown to lead to increased tracer uptake on FAPI-PET imaging (7). This is probably related to increased FAP expression in the wound-healing stroma of inflammatory and primarily fibrotic diseases, which has the upside that FAPI-PET may also turn out to be a valuable asset in the imaging of various non-malignant diseases. Besides diagnostic opportunities, FAP-targeting radioligands are currently investigated as therapeutics too. Very low FAP expression in normal organs, high expression in tumours and its location on the outside of the CAF membrane make it an attractive target for radionuclide therapy. This may be especially advantageous for cancers such as pancreatic and ovarian carcinoma, for which current treatment options hold limited therapeutic success. While research is still mostly in the preclinical stage, a single patient treated with [^{90}Y]-FAPI-04 for metastatic breast cancer showed significant tumour retention and a reduction in bone pain (3).

With FAPI radioligands, the future may hold an exciting new class of theranostics.

Acknowledgements

We thank SOFIE Biosciences for providing the FAPI compound.

i.vandenbrink-2@umcutrecht.nl ♦

References

1. Zi F, He J, He D et al., Fibroblast activation protein a in tumor microenvironment: recent progression and implications, *Mol Med Rep* 2015;11:3203-11
2. Kalluri R, The biology and function of fibroblasts in cancer, *Nat Rev Cancer* 2016;16:582-98
3. Lindner T., Loktev A., Altmann A. et al., Development of Quinolone-Based Theranostic Ligands

- for the Targeting of Fibroblast Activation Protein, J Nucl Med 2018;59(9):1415-22
4. Loktev A., Lindner T., Burger E.M. et al., Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention, J Nucl Med 2019;60(10):1421-9
 5. Fully-automated production of [(68)Ga]Ga-FAPI-46 for clinical application. Spreckelmeyer S, Balzer M, Poetzsch S, Brenner W. EJNMMI Radiopharm Chem. 2020 Dec 17;5(1):31
 6. Moon E.S., Elvas F., Vliegen G. et al., Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA5m chelators, EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry 2020;5:19
 7. Altmann A., Haberkorn U., Siveke J., The latest developments in imaging fibroblast activation protein (FAP), J Nucl Med 2021;62(2):160-7
 8. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. Ga-FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer. J Nucl Med. 2019;60:801-5
 9. Chen H, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [(18)F]FDG PET/CT findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jan;48(1):73-86
 10. Faron M., Macovei R., Goéré D. et al., Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer, Ann Surg Oncol 2016;23(1):114-9



VERKORTE BIJSLUITER

VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection

Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Voor volledig 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 -amyloidplaques 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 injectievolumen 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.

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 PET-scans met flutemetamol (¹⁸F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β -amyloidplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β -amyloidplaques 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 dementieën (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 gecoregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PET-radioactiviteit 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 natriumbepert dieet volgen.

BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN: Anafylactische reactie, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshypo-esthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrexie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloodlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:** Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATCcode: V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (J.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 januari 2020; verkorte bijsluiters 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.

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

© 2020 General Electric Company.

GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.

05-2020 JB55523NL1/OS THE NETHERLANDS

De ontdekking van nieuwe speekselklieren met behulp van [⁶⁸Ga]Ga-PSMA ligand

Interview met Drs. Matthijs Valstar



Matthijs Valstar heeft zijn geneeskunde opleiding gevolgd aan de Universiteit van Groningen en heeft aansluitend zijn Master Tandheelkunde behaald aan de Universiteit van Amsterdam. Hij is opgeleid tot Mond, Kaak- en Aangezichtschirurg en momenteel werkzaam in het Flevoziekenhuis in Almere. Tevens is hij klinisch epidemioloog en werkzaam als PhD research fellow bij het NKI-Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis waar hij onderzoek doet op twee speekselklier-gerelateerde gebieden: epidemiologie van speekselkliertumoren en mogelijkheden van moleculaire beeldvorming van PSMA PET/CT in de speekselklieren.

Uw onderzoek naar speekselklieren heeft internationaal veel aandacht gekregen in de media. Kunt u kort uitleggen wat uw belangrijkste bevindingen waren?

Allereerst dank voor de uitnodiging om iets te mogen vertellen in het TvNG over het onderzoek dat ik in

nauwe samenwerking heb gedaan met onder andere Wouter Vogel uit uw beroepsgroep en een groot multidisciplinair team. Dit gebeurde in het kader van een KWF-project dat werd gesponsord door de Maarten van der Weijden Foundation (1). Het prostaat specifiek membraan antigeen (PSMA) komt ook tot expressie in de speekselklieren, maar dit heeft aanvankelijk weinig aandacht gekregen (2). Bij het beschrijven van deze expressie en het onderzoek van mogelijkheden hiervan om schade te meten aan speekselklieren na radiotherapie voor hoofdhalshals kanker of na radionuclidetherapie, stuitte we onverwacht op een sterk geconcentreerde bilaterale collectie klierweefsel in de dorsolaterale nasopharynx. In de leerboeken staat dat de mens 700-1000 microscopische seromuceuze en minor speekselkliertjes verspreid over de tractus airodigestivus in het hoofdhalshalsgebied heeft. En hoewel bij de uitgang van de buis van Eustachius een hogere densiteit van kliertjes beschreven is, bood de nieuwe vorm van moleculaire imaging een nieuw perspectief, waarbij het klierweefsel sterk gelokaliseerd bleek te zijn in plaats van verspreid over het hoofdhalshalsgebied. Het had vergelijkbare beeldvormingskarakteristieken met de glandula sublingualis, de kleinste speekselklier van de grote speekselklieren. We vroegen ons daarom af, of dit weefsel ook gezien kon worden als één grote speekselklier en of dit bij iedereen, man en vrouw, hetzelfde was. We realiseerden ons tevens dat het sparen van een dergelijke hoeveelheid klierweefsel tijdens bestraling een

mogelijk voordeel zou kunnen opleveren voor de patiënt ten aanzien van toxiciteit. Aan de hand van een post mortem studie bij een man en een vrouw, met een 3D reconstructie van histologische coupes, bleek dat er veel argumenten zijn om te kunnen spreken van één speekselklier van gemiddeld 4 cm, rondom en onder de opening van de buis van Eustachius. Na een uitgebreide bespreking van de interpretatie van deze bevindingen in de discussie van de paper hebben we er een naam aan gegeven: "de tubarialisklier" (tubarial gland). Er zijn ducti met een lengte tot ongeveer één centimeter aanwezig en de uitvoeropeningen zijn zichtbaar met het blote oog. Beeldvorming bij 100 patiënten, waaronder één vrouw, toonde aan dat beide geslachten de bilaterale klier hebben. Een klinische retrospectieve cohortstudie met prospectieve data van 723 patiënten die in opzet curatief bestraald waren, toonde aan dat de dosis op het geïdentificeerde kliergebied samenhang met klachten van xerostomie en dysfagie. In de titel van de paper duiden we de bevinding als een "potential new organ at risk". Dat er naar aanleiding van deze bevindingen een mediastorm zou volgen was wel onverwacht en een interessante ervaring (3,4).

Wat betekenen deze nieuwe resultaten voor patiënten die behandeld worden in uw ziekenhuis?

We kunnen nog niet meteen de behandeling van patiënten met hoofdhalshalskanker aanpassen. De bevindingen van de studie zijn nog nieuw en dienen bij voorkeur bevestigd te worden in een extern cohort. Als dat is gedaan, kan worden

bekeken of en welk verder onderzoek nodig is, voordat richtlijnen kunnen worden aangepast. Uiteindelijk verwachten we dat de nieuwe speekselklier tijdens bestraling bij veel patiënten beter gespaard kan worden, met hopelijk minder klachten en gevolgen van xerostomie en dysfagie m.b.t. pijn, intake, smaak, ontstekingen, tandbederf, kortom leidend tot een betere kwaliteit van leven.

U heeft voor uw onderzoek gebruik gemaakt van de [⁶⁸Ga]Ga-PSMA scan. Maar deze scan wordt bijna uitsluitend gebruikt voor beeldvorming van prostaatumoren bij mannen. Hoe weet u of uw bevindingen ook relevant zijn voor vrouwen?

Inderdaad, bij het evalueren van 100 scans waren we bang dat het alleen mannen betrof, maar er bleek ook een vrouw te zijn gescand, met een carcinoom van het vrouwelijke equivalent van de prostaat: de klieren van Skene, oftewel de para-urethrale klieren. Bij deze vrouw was er, net als bij de 99 mannen, een vergelijkbare bilaterale aankleuring in de nasopharynx. Voor de kadaverstudie is weefsel van een vrouw en van een man onderzocht en ook daar was er een vergelijkbaar beeld. Inmiddels hebben we 6 additionele vrouwen kunnen scannen in het kader van een andere studie en allen hebben de beschreven structuur. Er zijn aanwijzingen dat de klieromvang zou kunnen verschillen tussen mannen en vrouwen, en ook bij mannen onderling. We zijn er nog niet zeker van of dit klinische consequenties moet hebben.

Onderzoek is vrijwel altijd een team effort waar onderzoekers, klinici en andere medewerkers samen tot een ontdekking komen. Wie waren er allemaal bij uw onderzoek betrokken? Ook hier gaat die vlieger absoluut op: ons onderzoek was niet

mogelijk geweest zonder de inzet en steun van collega's werkzaam in 4 verschillende centra, vanuit maar liefst 7 verschillende specialismen. De ontdekking werd oorspronkelijk gedaan in het AVL samen met Wouter Vogel (nucleair geneeskundige) en vervolgens verder uitgezocht met Laura Smit (patholoog), Ingrid Hofland (laborant moleculaire pathologie), Bas Jasperse (radioloog), Fons Balm en Ludi Smeele (hoofdhals-chirurgen) en collega's in andere centra. Hierbij hebben we gekeken waar veel expertise zat en samenwerking gezocht. Beeldvorming van een grote gezamenlijke serie patiënten werd geanalyseerd met Thomas Klein Nulent (hoofdhals-chirurg, onderzoeker), Bart de Keizer (nucleair geneeskundige) en Robert van Es (hoofd-hals chirurg) uit het UMC Utrecht. Het weefselonderzoek en 3D-reconstructie werd uitgevoerd met Bernadette de Bakker en Kees de Jong (sectie embryologie/anatomie) in het AUMC (locatie AMC). Tenslotte werd de relatie met toxiciteit door radiotherapie uitgezocht in het UMCG, met Arjen van der Schaaf (klinisch fysicus), Roel Steenbakkers en Hans Langendijk (radiotherapeuten). Het is mooi om te zien dat een in eerste instantie vrij onbeduidend lijkende bevinding op een PET-scan uiteindelijk zo multidisciplinair is opgepakt, geïnterpreteerd en de vermoedelijke klinische relevantie is aangetoond.

Naar aanleiding van uw onderzoek is er onder experts enige discussie ontstaan of dit daadwerkelijk 'nieuwe' speekselklieren zijn of niet. Wat is uw visie hierop?

Wat wij beschrijven in het artikel is een nieuw paradigma met betrekking tot klierweefsel bij de ingang van de buis van Eustachius. We noemen eerdere anatomische beschrijvingen, die weer verwijzen naar oudere artikelen, zoals een stuk uit 1874. Dat de aanwezigheid van klierweefsel niet een nieuwe bevinding is, kan de lezer

dus al opmaken uit ons artikel. Toch is dat commentaar inderdaad in Letters-to-the-editor gegeven en werden nog oudere stukken (oa uit 1837), uit de Frans-, Spaans- en Duitstalige literatuur aangehaald. Wat wel nieuw is, en waar het om gaat, is de helikopter-views die de PSMA PET/CT en 3D reconstructie van histologische coupes bieden. Het uit microscopie bekende klierweefsel wordt daarmee in een groter verband geplaatst en in ons eigen stuk voor het eerst bediscussieerd als grote speekselklier, dan wel een gelokaliseerde kliercollectie van minor kliertjes als onderdeel van het speekselklier orgaansysteem. Ook nieuw is dat we de denklijn doorzetten naar de interpretatie als een mogelijk nieuw organ-at-risk voor radiotherapie. Dat laatste is de belangrijkste boodschap van het onderzoek en daar is, afgezien van de terechte opmerking over ondervertegenwoordiging van vrouwen in het gescande cohort, geen inhoudelijk commentaar op gekomen.

Naast het hierboven beschreven onderzoek naar speekselklieren werkt u ook aan andere projecten. Welke projecten zijn dit?

Naast betrokkenheid bij enkele onderzoeken binnen de onderzoekslijn van moleculaire beeldvorming met PSMA PET van Wouter Vogel in het AVL, ben ik ook op een heel ander vlak van speekselklierproblematiek actief. Je zou kunnen zeggen op een tegenovergesteld gebied, de big data van speekselkliertumoren in de bevolkingsepidemiologie. Zo hebben we de tot voor kort onbekende incidentie, recidiefkans en het risico op maligne ontaarding van de meest voorkomende speekselkliertumor, het pleiomorf adenoom in kaart gebracht, op basis van landelijke data (5). Naar aanleiding van onze bevinding dat vrouwen een 1,4 keer hogere kans hebben op deze benigne tumor, mogelijk door een rol

van geslachtshormonen, hebben we in een vervolgstudie gekeken naar het risico op borstkanker als tweede tumor na een speekselklier pleiomorf adenoom. Hetzelfde hebben we gedaan voor de kans op borstkanker na een eerder speekselklier carcinoom. In een studie met 3650 patiënten, bleek dat het relatieve risico in beide gevallen ongeveer 50% verhoogd te zijn, vermoedelijk door een rol van oestrogenen (6). De kans op maligne ontaarding van een benigne speekselklier tumor hebben we verder onderzocht door ons cohort te combineren met de Deense nationale data, en bleek ongeveer 6% te zijn bij de eerste recidiverende tumor, net als bij patiënten die eerst meerdere benigne recidieven hadden gehad (7). Wat er op DNA-niveau misgaat bij maligne ontaarding van het pleiomorf adenoom brengen we in kaart met collega's uit het Erasmus MC.

U heeft een uitgebreide opleiding achter de rug tot Mond, Kaak- en Aangezichtschirurg en bent ook al enige jaren werkzaam in dit veld. Wat was uw motivatie om daarnaast ook onderzoek te gaan doen?

Een brede interesse, intrinsieke nieuwsgierigheid en wens zaken te doorgronden, leiden er regelmatig toe dat ik een vraag of probleem te verleidelijk vind om te laten liggen.

Daardoor duurt mijn promotietraject ook een tikje langer dan de geplande 4 jaar. Daarnaast brengt het onderzoek je natuurlijk cognitief, contactueel en geografisch op mooie plekken.

Als u de komende 10 jaar nog verder kon werken aan uw onderzoek.

Welke vraag zou u dan het liefst beantwoorden en waarom?

Als het een beetje meezit, kan ik de komende 10 jaar nog wel wat vragen beantwoorden, maar twee ervan zouden zijn of onze bevindingen met betrekking tot de tubarialis klier kunnen worden gevalideerd in een extern cohort en hoe de interpretatie van het anatomische gebied en eventuele vertaling naar de kliniek verder worden ingekleurd.

m.valstar@nki.nl ♦

Referenties

1. Valstar M, de Bakker B, Steenbakkens R, et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2020
2. Klein Nulent TJW, van Es RJJ, Krijger GC, et al. Prostate-specific membrane antigen PET imaging and immunohistochemistry in adenoid cystic carcinoma-a preliminary analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017
3. Wu K. Doctors May Have Found Secretive New Organs in the Center of Your Head. *New York Times*. <https://www.nytimes.com/2020/10/19/health/saliva-glands-new-organs.html?smid=em-share>. Published 2020
4. BBC radio 4-Inside Science Podcast. A new saliva gland, Bill Bryson on the Human Body, and the return of the Dust Bowl. Available from: <https://www.bbc.co.uk/programmes/m000nvth>
5. Valstar M, de Ridder M, van den Broek E, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. *Oral Oncol* 2017;66:93-9
6. Valstar M, Schaapveld M, van den Broek E, et al. Risk of breast cancer in women after a salivary gland carcinoma or pleomorphic adenoma in the Netherlands. *Cancer Med* 2021;10:424-34
7. Valstar M, Andreassen S, Bhariosing P, et al. Natural history of recurrent pleomorphic adenoma: implications on management. *Head Neck* 2020;42:2058-66

Radionuclide therapieën in Nederland: zijn we er klaar voor?

L.W. van Golen, MD, PhD¹; A.J.A.T. Braat, MD, PhD¹; B. de Keizer, MD, PhD¹; C.A.T.M. Leijen, BSc²; Prof. M.G.E.H. Lam, MD, PhD¹

¹Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, ²Afdeling Stralingsbescherming, UMC Utrecht, Utrecht

Abstract

The volume of radionuclide therapies is expanding fast. It is gaining more popularity. Especially [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapies are expected to increase rapidly when positive results of the VISION trial will be published. As the prevalence of prostate carcinoma is high, the expected volume of requested therapies - after approval by EMA - are huge and needs the attention of medical staff of nuclear medicine departments. Special focus on production capacity of radionuclide therapies, therapeutic and diagnostic facilities, training of medical doctors, dosimetry guided therapy planning and radiation protection is needed. With this overview we hope to give insight in the expected increase of requested therapies and accompanied challenges on the short and long term.

Introductie

De ontwikkelingen binnen de Nucleaire geneeskunde gaan snel, zowel binnen de nucleaire diagnostiek als bij de nucleaire therapieën. Terwijl tot enkele jaren geleden PET bestond uit vooral [¹⁸F]FDG PET, zijn tegenwoordig vele PET tracers beschikbaar die naast metabolisme bijvoorbeeld ook receptorstatus afbeelden (e.g. somatostatine receptor, oestrogeen receptor). Ook wordt PET gebruikt voor therapie verificatie na behandeling met

yttrium-90 (⁹⁰Y-microsferen). Er zijn veel nieuwe tracers voor diagnostiek in ontwikkeling. Daarnaast nemen ook de mogelijkheden binnen de radionuclide therapieën enorm toe. Waar nucleaire therapie vroeger grotendeels beperkt was tot de behandeling van benigne en maligne schildklierziekten met jodium-131 ([¹³¹I]NaI), zijn tegenwoordig meerdere radionucliden beschikbaar voor onder andere de behandeling van pijnlijke skeletmetastasen (met levensverlenging), neuroendocriene tumoren (NETs), levertumoren en gemetastaseerd prostaatacarcinoom. Meerdere nieuwe therapeutische radiofarmaca zijn in ontwikkeling of worden op dit moment binnen grote internationale studies onderzocht.

Kenmerkend voor deze nieuwe therapieën is dat het 'image guided therapies,' zogenaamde beeld gestuurde behandelingen zijn, 'Theranostics': de mogelijkheid om met een (radioactieve) stof en beeldvorming een ziekte of aandoening in kaart te brengen/ af te beelden (-[diag]nostics) en deze vervolgens op basis hiervan en met dezelfde stof gericht te kunnen behandelen (thera-[peutic]). Het eerste radionuclide dat op deze manier werd gebruikt was jodium-123 [¹²³I]NaI in combinatie met [¹³¹I]NaI; inmiddels zijn onder andere ook [¹²³I]mIBG/ [¹³¹I]mIBG, gallium-68 [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE/ lutetium-177 [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE en [⁶⁸Ga]Ga- of [¹⁸F]F-PSMA/ [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA beschikbaar.

Voor radionuclide therapieën worden zowel geneesmiddelen als medische hulpmiddelen gebruikt. Voor het grootschalig beschikbaar komen van geneesmiddelen zijn uitgebreide klinische trials nodig die veel tijd en geld kosten, vaak met hulp van de farmaceutische industrie. Medische hulpmiddelen daarentegen zijn aan een beperktere wet- en regelgeving onderhevig waardoor deze sneller op de markt kunnen komen. Dit geldt bijvoorbeeld voor de radioactieve microsferen die gebruikt worden bij radioembolisatie van levertumoren. Zowel ⁹⁰Y-microsferen (hars, SIR-Spheres®, en glas, TheraSpheres®) als holmium-166 (¹⁶⁶Ho)-microsferen (QuiremSpheres®) zijn op deze manier snel klinisch toepasbaar geworden.

Doel van dit overzicht is om inzicht te geven in de momenteel beschikbare en toekomstige radionuclide therapieën en de mogelijkheden en uitdagingen op korte en langere termijn. Vanwege de naar verwachting sterk stijgende vraag naar [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie zal hier de nadruk op liggen: wat zijn de verwachte uitdagingen op het gebied van productiecapaciteit, stralingsbescherming, faciliteiten voor opname, beeldvorming en dosimetrie? Hoe zorgen we dat in de huidige opleiding toekomstige artsen worden klaar gestoomd om het volledig therapeutisch arsenaal te kunnen overzien en als volwaardig gesprekspartner in multidisciplinair overleg de beschikbare radionuclide therapieën te kunnen etaleren?

Historisch overzicht

Sinds de eerste behandelingen met $\text{Na}^{[131]\text{I}}$ in 1941 (1,2), inmiddels *tachtig jaar geleden*, zijn de indicaties voor en verscheidenheid aan therapeutische radiofarmaca sterk toegenomen. In de jaren 90 van de vorige eeuw is het therapeutisch arsenaal uitgebreid met o.a. strontium-89 (^{89}Sr] SrCl_2), samarium-153 (^{153}Sm] Sm-EDTMP) en rhenium-186 (^{186}Re] Re-HEDP) voor de behandeling van pijnlijke skeletmetastasen. In die tijd werden ook de eerste studies uitgevoerd met ^{90}Y -microsferen voor de behandeling van levertumoren. Sinds 2011 is radioembolisatie met ^{90}Y -microsferen (glas en hars) vergoede zorg voor de behandeling van inoperabel hepatocellulair carcinoom (HCC) en sinds 2016 voor levermetastasen van colorectaal carcinoom in de salvage setting. Sinds 2017 zijn ook ^{166}Ho -microsferen voor deze laatste indicatie vergoed (3).

De eerste radionuclide therapie waarmee in een grote internationale studie overlevingswinst werd aangetoond was de alfastraler radium-223 (^{223}Ra] RaCl_2 , Xofigo®, Bayer). In 2013 werd in de ALSYMPCA trial – een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie in patiënten met ossaal gemetastaseerd castratie resistent prostaatcarcinoom (mCRPC) – een overlevingsvoordeel van 3,6 maanden aangetoond ten opzichte van placebo (4). Deze therapie kreeg snel een plaats naast chemotherapie in de richtlijnen (5-7) en werd op grote schaal toegepast. Naast overlevingswinst geeft ^{223}Ra] RaCl_2 uitstel van symptomatische skelet gerelateerde klachten (4). ^{223}Ra] RaCl_2 heeft weinig bijwerkingen, geeft vaak vermindering van pijn, verbetering van kwaliteit van leven en is makkelijk uitvoerbaar; patiënten kunnen poliklinisch behandeld worden (8).

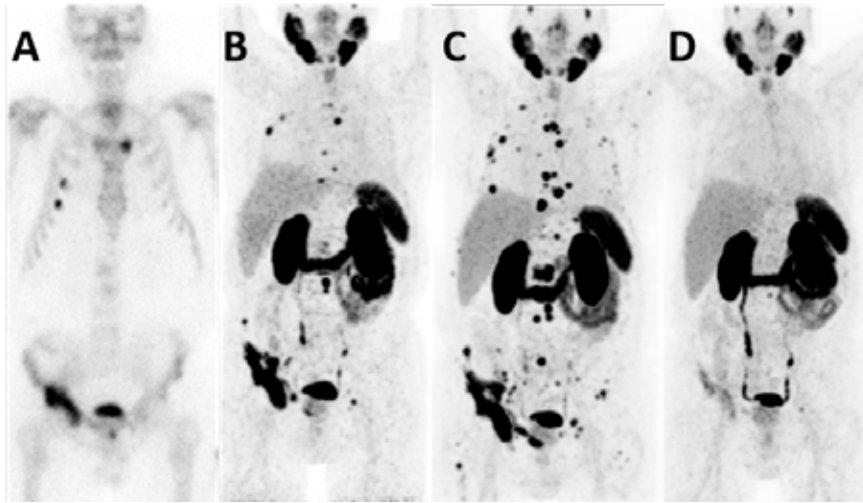
In 2017 werd in de NETTER-1 studie een overlevingswinst aangetoond van peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) met ^{177}Lu] Lu-DOTATATE (Lutathera®, Advanced Accelerator Applications, AAA) in patiënten met gevorderde ‘midgut’ (jejunum, ileum en proximale colon inclusief appendix) graad 1 en 2 NETs. In deze fase 3 studie, waarin 229 patiënten werden gerandomiseerd tussen ^{177}Lu] Lu-DOTATATE therapie (vier cycli van 7,4 GBq elke acht weken, in combinatie met best supportive care inclusief Sandostatine LAR 30 mg), versus Sandostatine (Sandostatine LAR 60 mg, subcutaan eenmaal per vier weken), werd een progressie vrije overleving in de controle groep van 8,4 maanden en een overall overleving van 27,4 maanden gezien, terwijl beide eindpunten in de ^{177}Lu] Lu-DOTATATE arm niet werden bereikt (9,10). Ook werd een verbetering van kwaliteit van leven gezien in de ^{177}Lu] Lu-DOTATATE arm (11). In 2019 werd Lutathera® overgenomen door Novartis. Novartis heeft gezorgd voor een snelle registratie bij de EMA (European Medicines Agency) en het vervolgens op de markt gezet (12).

Nieuwe ontwikkelingen

Een nieuwe veelbelovende therapie is ^{177}Lu] Lu-PSMA voor mCRPC. Deze behandeling is recent in de Verenigde Staten door de FDA (Food and Drug Administration) goedgekeurd op basis van de voorlopige resultaten van de VISION trial (13). Vanwege de grote aantallen patiënten met prostaatcarcinoom zullen waarschijnlijk veel patiënten voor deze behandeling in aanmerking komen. Deze behandeling – voor het eerst beschreven in 2015 (14-16) – heeft relatief weinig bijwerkingen (meest voorkomend vermoeidheid en xerostomie (17)) en een bredere indicatie dan ^{223}Ra] RaCl_2 , dat alleen geïndiceerd is bij patiënten met afwezige of beperkte ziekte buiten het skelet.

Door internalisatie van het PSMA ligand in de tumorcel is de irradiatie geometrie van de DNA streng optimaal door een beperkte afstand tussen tumor en straling. In figuur 1 ter illustratie een casus waarbij ^{223}Ra] RaCl_2 therapie niet succesvol bleek, waarna werd gestart met ^{177}Lu] Lu-PSMA . Momenteel is deze behandeling in Nederland beperkt beschikbaar. Op individuele basis kunnen patiënten naar Duitsland worden verwezen om deze therapie op eigen kosten te ondergaan. Voorsnog is het afwachten tot de resultaten van de gerandomiseerde fase 3 VISION studie (^{177}Lu] Lu-PSMA 4-6 cycli van 7,4 GBq per keer in combinatie met ‘best supportive care’, versus ‘best supportive care’ alleen) gepubliceerd worden (18). Indien de uitkomst positief is – en deze behandeling levensverlenging geeft – zal naar verwachting de vraag naar deze therapie snel toenemen.

Hoewel met de komst van ^{177}Lu] Lu-PSMA therapie mogelijk enkele andere radionuclide therapieën in aantal zullen afnemen (^{89}Sr] SrCl_2 en ^{153}Sm] Sm-EDTMP worden al steeds minder toegepast, de frequentie van ^{223}Ra] RaCl_2 therapie zal mogelijk ook afnemen), zijn er meerdere radionuclide therapieën die op korte termijn geïmplementeerd worden of in toenemende mate zullen worden toegepast, mede afhankelijk van beschikbaar komen van vergoeding. Zo is de verwachting dat vergoeding van radioembolisatie met ^{166}Ho -microsferen zal worden uitgebreid met inoperabel HCC (op basis van onder andere de HEPAR Primary studie (19)) en voor leverdominante gemetastaseerde NETs (op basis van onder andere de HEPAR PLUS studie (20)). Mogelijk komen daar in de toekomst nog meer indicaties bij. Niet nieuw, maar wel in toenemende mate toegepast, is therapie planning op basis van dosimetrie. Bij radioembolisatie is dosimetrie relatief simpel door afwezigheid van



Figuur 1. Een 76 jarige patiënt met mCRPC met meerdere osteoblastische skeletmetastasen op zijn skeletscan, progressief na docetaxel i.c.m. rhenium-188 ([¹⁸⁸Re]Re-HEDP), enzalutamide, cabazitaxel en abiraterone (PSA 210 ug/L; AF 83 U/L) werd behandeld met drie cycli [²²³Ra]RaCl₂ zonder afname van metastasen bij beeldvorming en zelfs met toename van uitgebreidheid op zijn (eerste) [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET/CT na drie cycli (PSA 250 ug/L; AF 79 U/L; toename op beeldvorming ten gevolge van het verschil in sensitiviteit tussen skeletscan en [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET). Behoudens een kleine lymfekliermetastase was de overige ziekte ossaal en werd besloten [²²³Ra]RaCl₂ te continueren. Na de volgende drie cycli [²²³Ra]RaCl₂ bleek er sprake van progressieve ziekte (toename metastasen op PET en stijging PSA naar 710 ug/L; AF 67 U/L). Patiënt werd vervolgens behandeld met twee cycli [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, waarna partiele respons van zijn metastasen op PET en genormaliseerd PSA (PSA 3,7 ug/L; AF 70 U/L). Gezien zijn uitgesproken respons, werd besloten een wait-and-see beleid te hanteren. Uiteindelijk na negen maanden was weer sprake van progressieve ziekte (PSA 150 ug/L; AF 84 U/L), en onderging hij nog eens twee cycli [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA met wederom een partiele respons (PSA 12 ug/L, AF 76 U/L). Na wederom een korte wait-and-see periode en hernieuwde progressie, onderging hij nogmaals twee cycli. Na zijn vijfde cyclus was initieel nog een respons aanwezig, echter na zijn zesde cyclus bleek uiteindelijk toch sprake van progressieve ziekte (toename metastasen op PET; PSA 240 ug/L; AF 78 U/L). Patiënt overleed niet lang na zijn zesde therapie. Uiteindelijk heeft hij er twee jaar overlevingswinst van gehad zonder noemenswaardige bijwerkingen. Skeletscan voor radium therapie (A) en [⁶⁸Ga]Ga-PSMA PET na drie cycli [²²³Ra]RaCl₂ therapie (B), na zes cycli [²²³Ra]RaCl₂ therapie (C) en na twee cycli [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie (D).

tumordoses, en een lagere/geen toxiciteit bij patiënten bij wie de dosis op het gezonde leverweefsel acceptabel was (22); dit pleit voor individuele dosiplanning. Onlangs werd dit bevestigd in de DOSISPHERE-01 trial (23). In deze prospectieve studie in vier Franse ziekenhuizen werden zestig patiënten met een groot HCC gerandomiseerd naar behandeling met glas ⁹⁰Y-microsferen met een gepersonaliseerde dosimetrie benadering (minstens 205 Gy op de index tumor) versus een standaard dosimetrie benadering (gemiddeld 120 Gy op het perfusievolume). Bij drie maanden follow-up werd een significant verschil in grootte van de index tumor zichtbaar (primair eindpunt) en een significant verschil in overall overleving van 26,6 versus 10,7 maanden. Hiermee werd de meerwaarde van gepersonaliseerde dosiplanning bij radioembolisatie van HCC aangetoond en is de behandeling met een standaard dosimetrie benadering eigenlijk niet meer te verantwoorden.

Systemische radionuclide therapieën kunnen ook in plaats van intraveneus, intra-arterieel worden toegediend, op de locatie waar de hoogste tumordosis nodig is. In de LUTIA studie wordt dit concept momenteel getoetst (24). In deze studie worden patiënten met hepatogene bilobaire metastasen van NETs intra-arterieel behandeld om het effect van arteriële, selectieve therapie in een van beide leverkwabben binnen elke patiënt te bepalen ten opzichte van de andere, na een 'first-pass' intraveneus behandelde leverkwab. De hypothese is dat de intra-arterieel behandelde kwab een hogere activiteitsstapeling in de metastasen op de post-therapie scans laat zien, met daarbij een betere tumorrespons. Naar analogie van deze intra-arteriële therapie wordt in geselecteerde casus al [¹⁷⁷Lu]Lu- DOTATATE therapie intra-arterieel - onder andere intracerebraal - toegediend voor dosioptimalisatie

een biologische halveringstijd. Dit vanwege permanente implantatie van microsferen in de tumoren. Irradiatie is hierdoor volledig afhankelijk van fysisch verval en eenvoudig te simuleren. Bovendien heeft een gepersonaliseerde dosiplanning zich

bewezen binnen radioembolisatie, met een betere therapie respons en toename in overleving (21,22). Bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom behandeld met ¹⁶⁶Ho-microsferen werd een betere overleving gezien bij hogere

bij bijvoorbeeld therapie-resistente meningeomen, resulterend in een hogere activiteitsstapeling in de tumoren in vergelijking met eerdere intraveneuze therapie (25); ter illustratie een casus in figuur 2). Een andere vergelijkbaar experimentele therapie is de behandeling van gemetastaseerd adenoid cysteus carcinoom, een tumor met hoge PSMA ligand binding, middels [^{177}Lu]Lu-PSMA (26,27).

Enkele mogelijke kandidaat 'theranostic pairs' zijn bijvoorbeeld [^{68}Ga]Ga/[^{177}Lu]Lu-pentixafor/pentixather (CXCR4 ligand) (28); [^{68}Ga]Ga/[^{177}Lu]Lu-DOTA-RGD ($\alpha\text{v}\beta 3$) (29,30) en [^{68}Ga]Ga/[^{177}Lu]Lu-FAPI, fibroblast activating protein inhibitor (31) dat tot expressie komt op de meeste celmembranen van fibroblasten in epitheliale tumoren. Verschillende tracers worden momenteel onderzocht.

Om het effect van radionuclide therapieën te optimaliseren worden momenteel ook combinatie therapieën onderzocht, vanwege de verwachte synergistische werking met chemotherapie, radiotherapie en immunotherapie. Met de VERITAS Study (32) wordt de combinatie van

hoge doses [^{131}I]mIBG therapie met Topotecan, vergeleken met hoge dosis Thiotepa. Beide armen in combinatie met 3 cycli temozolomide/irinotecan en gevolgd door stamceltherapie en zo nodig radiotherapie en/of chirurgie. In de DEBIRY studie wordt de combinatie van TACE (trans-arteriële chemo-embolisatie) met irinotecan en radioembolisatie met glas ^{90}Y -microsferen onderzocht in patiënten met colorectale levermetastasen (33). Binnen de IPAX studie (34) wordt de additionele waarde van inwendige radionuclide therapie met [^{131}I]IPA bij externe radiotherapie onderzocht in patiënten met recidief glioblastoma multiforme (35, 36). Ook de combinatie met immunotherapie kan van meerwaarde zijn (e.g. 37).

Een vlucht in de radionuclide therapieën, zijn we er klaar voor in Nederland?

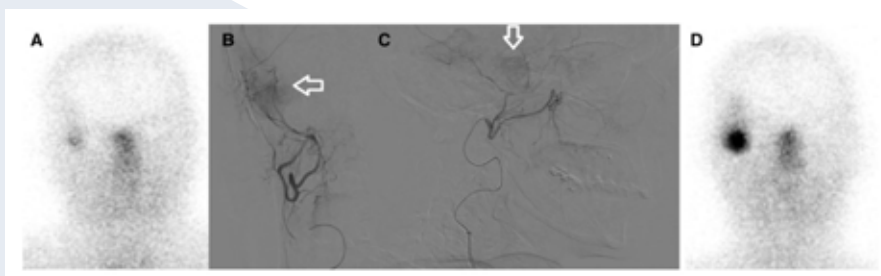
Productiecapaciteit

De prevalentie van prostaatcarcinoom neemt snel toe als gevolg van een toename in leeftijd, overleving en een toegenomen bewustzijn bij patiënten met dientengevolge meer diagnoses. De afgelopen dertig jaar is de incidentie in Nederland gestegen van 4.000 naar 12.500 patiënten

per jaar (38). Circa 40% hiervan, dus 5.000 patiënten, betreft lokaal gevorderde ziekte (cT3/4 of cN+) of gemetastaseerde ziekte (39); dit is de categorie die uiteindelijk mogelijk in aanmerking kan komen voor [^{177}Lu]Lu-PSMA therapie. Stel dat elk van deze patiënten vier therapie cycli krijgt, dan zal dit gaan om circa 20.000 therapieën per jaar (ruime schatting). Stel dat twintig ziekenhuizen in Nederland deze behandeling zullen gaan uitvoeren (twintig als makkelijk rekenvoorbeeld; veertien opleidingsklinieken voor Nucleaire geneeskunde (40)), dan zullen per centrum duizend therapieën per jaar toegediend gaan worden, wat neer komt op twintig per week, vier per dag, elke dag van de werkweek. Momenteel hebben nog maar enkele ziekenhuizen in Nederland ervaring met deze therapie.

Binnen de VISION trial worden patiënten volgens studie protocol meteen behandeld met vier therapie cycli (en na evaluatie eventueel nog twee aanvullende cycli). Zodra vergoeding voor deze therapie is gerealiseerd o.b.v. data uit de VISION studie, zullen voor alle patiënten vier tot zes cycli beschikbaar komen. De vraag is of de huidige Nederlandse capaciteit en logistiek voldoende op orde zijn om aan de verwachte vraag tegemoet te komen.

Uitgaande van bovengenoemde aantallen, zullen jaarlijks maximaal ca. 20.000 [^{177}Lu]Lu-PSMA therapieën plaatsvinden. Elke therapie zal in principe de standaarddosis van 7,4 GBq bevatten. Dit betekent dat jaarlijks alleen al in Nederland 148 TBq aan ^{177}Lu nodig zal zijn. De halveringstijd van ^{177}Lu met ca. 6,6 dagen is relatief lang, wat normaal gesproken en zeker binnen Nederland transport goed mogelijk maakt. Het grootste deel van de wereldwijde productie van ^{177}Lu vindt plaats in Europa, in zes kernreactoren (41,42),



Figuur 2. Een patiënte van 54 jaar werd verwezen vanwege een therapie refractair temporaal meningeoom, met veel invaliderende klachten. Na de initieel intraveneuze [^{177}Lu]Lu-HA-DOTATATE therapie bleek op post-therapie scintigrafie slechts beperkte tumor targeting. Een intra-arteriële benadering verbeterde de tumor-targeting 11x, met partiele respons op beeldvorming en afname van tumor gerelateerde klachten (25). Post-therapie [^{177}Lu]Lu-HA-DOTATATE scan van het hoofd, een dag na IV (A) en na IA (D) therapie. Angiografie beelden ten tijde van de IA procedure (B en C). (IV: intraveneus; IA: intra-arterieel).

waarvan de kernreactor in Petten (Hoge Flux Reactor) voor 30% van de gehele wereldproductie van isotopen verantwoordelijk is. Vooralsnog is er voldoende productiecapaciteit, maar bekend is dat deze reactor, bijna zestig jaar oud, aan vervanging toe is (net als vier van de vijf andere reactoren). Momenteel wordt er gewerkt aan de bouw van een nieuwe reactor (i.e. de Pallas reactor) (41,43). Door het RIVM is in 2019 beschreven dat bij een jaarlijkse toename van 7% aan ^{177}Lu productievraag, binnen vijf jaar tekorten verwacht worden (41). Overigens draaide in de beginfase van de huidige COVID-19 pandemie de kernreactor in Petten al een record productie (meer dan 50% toename), vooral vanwege leveringsproblemen van andere reactoren door beperkte productie en transportmogelijkheden, waardoor vaak vervoer over de weg in plaats van per vliegtuig nodig was (44,45). Dit was nog zonder de geschetste aantallen van ^{177}Lu -PSMA therapieën die momenteel hoofdzakelijk in Duitsland worden geleverd.

Stralingsbescherming

In tegenstelling tot $^{223}\text{Ra}[\text{RaCl}_2]$ therapie is bij de toediening van ^{177}Lu -PSMA afscherming nodig vanwege de bijkomende gammastraling. Het makkelijkst is om de activiteit met behulp van een automatische pomp of toediensysteem te laten inlopen nadat deze op een goedlopend perifeer infuus is aangesloten. De activiteit kan dan binnen vijf minuten worden toegediend (zoals ook bij ^{177}Lu -DOTATATE therapie mogelijk is (46)), personeel kan op deze manier afstand tot de patiënt houden ten tijde van toediening. Op deze manier kunnen in een kort tijdsbestek meerdere therapieën worden uitgevoerd (figuur 3). Een handmatige injectie verdient vanwege ALARA (as low as reasonably achievable) overwegingen niet de voorkeur, maar behoort

ook tot de mogelijkheden. MIBG toediensystemen kunnen in theorie ook worden gebruikt maar zullen uit de roulatie raken vanwege het omslachtige gebruik; de productie van de benodigde wegwerp materialen wordt internationaal geleidelijk aan gestaakt.

Idealiter zou ^{177}Lu -PSMA therapie poliklinisch of in dag-opname plaatsvinden. Of dit mogelijk is hangt af van verschillende factoren, waarbij zeker de snelle renale klaring meeweegt (ca. 50% van de toegediende activiteit is na vier uur en 70% na twaalf uur geklaard (47)) en vooral de stralingsbelasting voor de omgeving van de patiënt na ontslag van belang is.

In Nederland zijn de huidige kernenergiewetvergunningen voor het uitvoeren van radionuclide therapieën verleend op basis van de *Aanbevelingen voor Het werken met therapeutische doses radionucliden*

2004 (48), waarvan momenteel een herziening in de maak is (*Concept Werken met therapeutische doses Radionucliden*, 6 november 2020 (49)). Deze aanbevelingen hadden met name betrekking op ^{131}I NaI therapie en hielden hierbij rekening met de stralingsbelasting op de omgeving op het moment van ontslag. Uitgegaan werd van een dosistempo van $< 20 \mu\text{Sv/h}$ op 1 meter voor ontslag en hiermee overeenkomend een maximaal poliklinisch toe te dienen activiteit van 400 MBq. Bij ontslag met dit dosistempo ontvangen patiënten leefregels voor de duur van twee weken (ten opzichte van volwassenen). In de herziene concept versie wordt rekening gehouden met de huidige toename in aantal en verscheidenheid aan therapie mogelijkheden en wordt de onderbouwing van de eerder gestelde ontslagnormen en leefregels heroverwogen. Belangrijk is (en was) dat bij blootstelling aan radioactiviteit dosisbeperkingen gelden voor



Figuur 3. Links een foto van een wolfram huls die gebruikt wordt voor injectie van ^{177}Lu therapieën in het UMC Utrecht. In het midden het gehele toediensysteem met toedienpompje (RAD-INJECT, Tema Sinergie, Faenza, Italië). Het pompje wordt op de wolfram huls geklikt en het geheel wordt in een gele paal opgehangen. Rechts een schematische weergave van dit systeem. De radioactiviteit bevindt zich in een plastic injectiespuit, het geheel omgeven door de huls van wolfram (lichtgrijs). Het uiteinde van de lijn wordt op een goed lopend perifeer infuus aangesloten. Het toedienpompje (blauw) wordt op het systeem geklikt, waarna de toediening gestart kan worden. Hiermee wordt alle radioactiviteit automatisch toegediend binnen een tijdsbestek van vijf minuten inclusief driemaal flushen van het systeem met NaCl 0,9% (46).

‘verzorgenden’ en de algehele bevolking. Voor verzorgenden worden vanwege de leeftijdsafhankelijke stralingsgevoeligheid verschillende dosisbeperkingen aanbevolen: 1) kinderen, 1 mSv per behandeling, 2) volwassenen, 3 mSv per behandeling, 3) personen van 60 jaar en ouder, 15 mSv per behandeling. Voor leden van de bevolking wordt een dosisbeperking van 0,3 mSv per therapie aangehouden, onder aanname dat maximaal driemaal per jaar een blootstelling zal plaatsvinden (49). Dit is niet in lijn met de stralingswetgeving, waar bij de blootstelling van leden van de bevolking gebruik gemaakt wordt van het zogenaamde 10-bronnen concept. De blootstelling voor een lid van de bevolking mag de limiet van 1 mSv per jaar niet overschrijden, waarbij de blootstelling vanuit een gecontroleerde situatie zoals hier bedoeld wordt, maximaal 0,1 mSv bedraagt (49).

Rekenvoorbeelden van verschillende blootstellingsscenario's zijn uitgewerkt in het recent verschenen RIVM rapport (50) en in het genoemde *Concept* (49). Hierin zijn ook nieuwe therapieën, inclusief [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, doorgerekend en het effect op blootstelling van verzorgenden bij het aanhouden van de leefregels. Men berekent 2,0 mSv per behandeling voor een partner (verzorgende) wanneer de patiënt twee uur na toediening van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA met ontslag gaat, zonder leefregels, en 0,4 mSv voor een partner wanneer patiënt acht uur na toediening met ontslag gaat met drie dagen leefregels (49). Op basis hiervan kan een [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie met 7,4 GBq goed in dag-opname gegeven worden. Dit wordt ondersteund door persoonlijke data (UMC Utrecht, nog niet gepubliceerd), waarbij het dosistempo acht uur na toediening (van 6 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA), ongeveer op 18 µSv/h ligt.

Bij de raming van blootstelling van verzorgenden en leden van de bevolking dient voor ¹⁷⁷Lu therapie rekening te worden gehouden met het feit dat 0,05% van de radioactiviteit afkomstig is van het metastabiele ^{177m}Lu dat als vervuiling aanwezig kan zijn. Dit heeft een halveringstijd van 160 dagen, waardoor het relatief lang aanwezig blijft (49,50).

Ook het effect op het milieu is van belang. Voor de instelling waar radionuclide therapieën worden uitgevoerd gelden limieten met betrekking tot de hoeveelheid radioactiviteit in het op het riool geloosde afvalwater. Om die reden kunnen de toiletten van therapiekamers in ziekenhuizen waar frequent hogere doseringen worden gegeven aangesloten zijn op opvangtanks, waar het afval wordt opgeslagen tot het voldoende is uitgestraald en op het riool geloosd mag worden. De aanwezigheid van ^{177m}Lu in urine en de verwachte groei in aantal therapieën zal invloed hebben op de benodigde opslagcapaciteit in ziekenhuizen. Mogelijk wordt hierdoor ook de keuze voor uitvoering van de therapie in (dag-)opname beïnvloed. Ter vergelijking, in Duitsland worden patiënten voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie altijd 48 uur opgenomen om een dosistempo op 2 meter van 3,5 µSv/h (komt overeen met ca 14 µSv/h op 1 meter) bij ontslag te bereiken (gebaseerd op de stralingsdosis van 1 mSv die een gemiddeld persoon jaarlijks maximaal mag ontvangen (47)); daarbij wordt geen onderscheid gemaakt tussen ‘verzorgenden’ en de algehele bevolking. Door patiënten langer opgenomen te houden wordt ook rekening gehouden met de stralingsbelasting van het milieu.

Faciliteiten

Voor de klinische behandelingen met radionucliden zijn speciaal uitgeruste therapiekamers noodzakelijk met een

afscherming naar de omgeving en afvoer van toilet naar opvangtanks met voldoende opslagcapaciteit. Verder is voldoende en adequaat geschoold zorgpersoneel belangrijk om de toenemende aantallen patiënten en therapieën te kunnen begeleiden. Ook de meting van het dosistempo bij ontslag moet op een juiste en reproduceerbare manier gebeuren met gevalideerde meetapparatuur door daartoe geschoold en bekwaam personeel. In veel medische literatuur wordt de meetapparatuur en exacte manier van de uitvoering van een meting van het dosistempo vaak niet concreet beschreven. Na ontslag van de patiënt moet de gebruikte therapiekamer worden gecontroleerd op de aanwezigheid van radioactieve besmettingen. Verder moet radioactief afval op de juiste manier worden opgeslagen of afgevoerd.

Naast druk op therapiekamers, zullen radionuclide therapieën ook additionele druk geven op huidige diagnostische units. Verschillende therapeutische isotopen geven de mogelijkheid om na therapie een post-therapie scan te vervaardigen om de verdeling van het radiofarmacon vast te leggen als kwaliteitscontrole, voor planning van vervolgbehandeling en dosimetrie. Voor dosimetrie van systemische radiofarmaca is beeldvorming op verschillende tijdstippen noodzakelijk. Dit kost tijd en is een logistieke uitdaging (51-53). Vooral de analyses zijn tijdrovend. Scans leggen beslag op de capaciteit van de gammacamera's: dagelijks vier planaire post-therapiescans geeft ca. een uur scantijd (SPECT/CT's buiten beschouwing gelaten). Aangezien dit niet op zaterdagen mogelijk is, maar indien wel gewenst door de desbetreffende behandelaar/nucleair geneeskundige, zal de therapie mogelijkheid zich beperken tot vier dagen per week, en dus vijf per dag (uitgaande van eerdergenoemde aantallen). In de VISION-studie werden

deze post-therapie scans overigens niet gemaakt vanwege het ontbreken van beleidsconsequenties binnen deze studie. Verder wordt vooraf aan de behandeling een PSMA PET/CT gemaakt, waarmee uiteindelijk ook na therapie het effect weer geëvalueerd kan worden.

Opleiding & onderwijs

Sinds de opleiding tot nucleair geneeskundige deel uitmaakt van de gecombineerde opleiding tot radioloog is er op papier netto ca. 1,5 jaar beschikbaar om zowel de diagnostiek als therapie te leren. In de meeste opleidingsklinieken is de exposure aan radionuclide therapieën beperkt en is de opleiding vaak gericht op het diagnostische deel van het vak. Het is op dit moment onmogelijk om gedurende de opleiding alle aspecten van radionuclide therapieën erbij te leren. Een toegewijd fellowship met voldoende exposure kan een goede of benodigde mogelijkheid tot verdieping bieden. Op dit moment bestaat nog geen dergelijk gestructureerd fellowship gericht op radionuclide therapieën. Verder mag een activiteit van 7,4 GBq, zoals [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie, alleen worden toegediend door een arts of technisch geneeskundige die in elk geval stralingsdeskundigheid en -bevoegdheid heeft ('niveau 3') en de werking en bijwerkingen kan overzien, en weet wat te doen in geval van eventuele contaminatie. Verder kan ook de synthese van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA in het hotlab alleen na een aanvullende training door laboranten worden bereid.

Het verschilt per ziekenhuis hoe de indicatiestelling en follow-up na radionuclide therapieën geregeld zijn en door wie ze worden uitgevoerd. Het kan voordelen bieden om alle patiënten vooraf aan elke therapie op de polikliniek door een nucleair geneeskundige/ radioloog te laten

zien en ook het effect van therapie nadien zelf te laten beoordelen zodat een goede inschatting van een eventueel volgende therapie kan worden gemaakt. Ook de evaluatie middels beeldvorming na therapie (bijvoorbeeld 3-fasen CT lever met [¹⁸F]FDG PET na radioembolisatie) door de nucleair geneeskundige/ radioloog zelf kan van meerwaarde zijn (en is zeker binnen het nieuwe Corona curriculum goed mogelijk). Hierdoor neemt de expertise van de nucleair geneeskundige/ radioloog op het gebied van het gehele behandeltraject en ziektebeeld toe en kunnen eventuele bijwerkingen of complicaties tijdig worden opgevangen. Bij toename in aantal therapieën zullen ook de poliklinische controles toenemen. Bij een te beperkte capaciteit binnen de polikliniek Nucleaire geneeskunde/ Radiologie, zullen deze controles misschien door een andere discipline (vaak de oncologie) worden overgenomen. Dit is niet makkelijk weer terug te draaien en ons inziens onwenselijk.

Dosimetrie

Sinds februari 2018 is de EC Directive 2013/59/Euratom van kracht (samengevat in (54); in artikel 56 hiervan wordt vermeld *dat voor elke medische blootstelling aan radiotherapeutische doeleinden, behandeling van targetvolumes individueel gepland en gecontroleerd moet worden, in acht nemend dat de doses in non-target organen zo laag als redelijkerwijs mogelijk zijn*), waarin de noodzaak tot het gebruik van dosimetrie voor therapie planning en verificatie wordt beschreven. In een commentaar hierop (55) wordt naast het ALARA principe het AHASA principe (as high as safely attainable) geplaatst. Op basis hiervan zou - in het geval van oncologie en niet betrouwbaar te bepalen tumordosis - zo hoog mogelijk gedoseerd moeten worden, uitgaande

van de maximaal tolereerbare geabsorbeerde dosis in non-target organen, zoals het beenmerg bij MIBG therapie en gezond leverweefsel bij radioembolisatie. Benadrukt wordt in dit commentaar, dat met de mogelijkheid van individuele dosisoptimalisatie rekening gehouden moet worden bij de registratie en wetgeving van therapeutische radionucliden, om te voorkomen dat dit onmogelijk wordt (als gevolg van een bijvoorbeeld vastgesteld maximaal toe te dienen dosis van een geregistreerd product). Een recent verschenen EANM position paper geeft in reactie op genoemde EC Directive 2013/59/Euratom een voorstel voor onderverdeling in drie verschillende categorieën voor therapieplanning, afhankelijk van het al dan niet reeds gestandaardiseerd beschikbaar zijn, en de voorwaarden waaraan de therapie planning moet voldoen (56); hierin wordt het belang van de rol van een klinisch fysicus bij dosisplanning benadrukt.

Voor radioembolisatie zijn vooraf aan het tijdperk van individuele dosimetrie grote internationale studies - waarin radioembolisatie werd vergeleken met chemotherapie - negatief uitgevallen, juist vanwege het gebrek aan dosisoptimalisatie in de radioembolisatie arm, tegenover vaak wel geïndividualiseerde chemotherapie schema's (57). Dit benadrukt het belang van een goed inzicht in radionuclide therapieën en gebruikte methodes voor dosimetrie en planning van de behandeling. Een goede opleiding is hierbij essentieel. Voor radioembolisatie komt de dosisplanning in de praktijk neer op segmentatie en inschatten van de te verwachten en de te accepteren dosis in het gezonde leverweefsel en de benodigde tumordosis, mede op basis van de targeting tijdens een proefprocedure. Hierbij dient de behandelaar (nucleair geneeskundige/ radioloog) op

de hoogte te zijn van belangrijke klinische aspecten. De gehele dosiplanning kan per patiënt wel een uur in beslag nemen. Aangezien de gepersonaliseerde dosiplanning steeds meer de dagelijkse praktijk zal worden is mogelijk een belangrijke rol weggelegd voor klinisch fysici en technisch geneeskundigen.

Individuele dosimetrie op basis van beeldvorming op verschillende tijdstippen is voor systemische therapieën zoals [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA (en -DOTATATE) klinisch niet makkelijk uitvoerbaar vanwege logistiek en tijdsinvestering (51-53). Deze therapieën worden momenteel in een standaard dosering van 7,4 GBq per cyclus gegeven en gezien de opzet van de VISION studie zal dat voor [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA waarschijnlijk voorlopig zo blijven. Voor pancreas NETs werd al wel een correlatie gevonden tussen tumordosis na [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapie en afname van het tumorvolume (58), maar voor dunne darm NETs werd dit vooralsnog niet aangetoond (59). In de ILUMINET studie wordt het effect van dosimetrie bij [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapie planning onderzocht, waarbij op basis van maximale renale dosis het aantal therapie cycli wordt bepaald (60); op basis hiervan kon al in 73% van de patiënten meer dan de gebruikelijke vier cycli worden gegeven. Meer van dergelijke studies zullen het voordeel van individuele dosiplanning ook bij de behandeling van prostaatacarcinoom moeten bewijzen.

Belang multidisciplinaire samenwerking

In het geval van radionuclide therapie is de nucleair geneeskundige/ radioloog afhankelijk van verwijzingen door klinische disciplines, vaak de oncologie, maar in het geval van [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA en [²²³Ra]RaCl₂ therapie ook de uroloog of radiotherapeut. Afhankelijk hiervan kan een bepaalde therapievolgorde

worden aangehouden (hormonale therapie door de uroloog, waarna chemotherapie door de oncoloog); de nucleair geneeskundige/ radioloog is meestal geen hoofdbehandelaar en wordt vaak pas betrokken als beide voorgaande therapieën falen, waardoor [²²³Ra]RaCl₂ therapie meestal pas na chemotherapie wordt gegeven.

Dit speelt minder bij [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE therapie, waarbij de nucleair geneeskundige al eerder in het traject betrokken is bij behandeling. Al deze patiënten worden in een MDO in een gespecialiseerd ENETS CoE (European NeuroEndocrine Tumour Society Centers of Excellence) besproken waarbij altijd een nucleair geneeskundige betrokken is. De follow-up van patiënten gaat in dit geval meer vanzelfsprekend (mede) door de nucleair geneeskundige. Met de komst van de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie is het goed om in elk geval bij de betreffende MDOs betrokken te zijn. Daarnaast dient nu al nagedacht te worden over de positionering van de behandelend nucleair geneeskundige/ radioloog binnen de zorg van de oncologische patiënt. Het kan van meerwaarde zijn om ingewikkelde casuïstiek binnen de regio te bespreken met collegae nucleair geneeskundigen, maar ook met andere medisch specialisten, zodat binnen meerdere specialismen de kennis over radionuclide therapieën zal toenemen en ook specialisten in kleinere, niet-academische centra op de hoogte zijn van de nieuwste ontwikkelingen.

Conclusie

Radionuclide therapieën nemen toe en het aantal zal voorlopig alleen maar stijgen. In een concept richtlijn wordt het stralingsbeschermingsaspect van onder andere [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapieën ondervangen en wordt de mogelijkheid geschetst om deze

in een dag-opname van acht uur te laten plaatsvinden. Op dosimetrie gebaseerde therapieplanning vindt steeds meer plaats. Voorwaarden hiervoor zijn in een EANM position paper opgenomen. Noodzakelijke uitbreiding van faciliteiten en vormgeving van aanvullende opleiding in radionuclide therapieën verdienen de komende jaren additionele aandacht om te kunnen voldoen aan de te verwachten vraag.

larissawanda@hotmail.com ♦

Referenties

1. Hertz S, Roberts A: Radioactive iodine in the study of Thyroid Physiology: VII. The Use of Radioactive Iodine Therapy in Hyperthyroidism. JAMA 1946;131:81-5
2. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E: Radioactive iodine-therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of thyroid. JAMA 1946;132:838-47
3. Zorginstituut Nederland, Standpunt holmium-166 radioembolisatie (QuiremSpheres®) bij inoperabele levertumoren. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2018/04/05/standpunt-holmium%E2%80%93166-radioembolisatie-bij-inoperabele-levertumoren> (bezocht 14/07/2020)
4. Parker C, Nilsson S, Heinrich, D et al.: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2013;369(3):213-23
5. Nederlandse Vereniging Urologie/ Federatie Medisch Specialisten: Richtlijn prostaatacarcinoom 2016. <https://richtlijnenendatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/algemeen.html> (Bezocht 18/08/2020)
6. Mohler JL, Antonarakis ES,

- Armstrong AJ et al.: Prostate Cancer, Version 2.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:479-505
7. Mottet N, Van den Bergh, Briers E et al., EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG guideline prostate cancer 2019. European Association of Urology, 2019
8. Dauer LT, Williamson MJ, Humm J et al.: Radiation safety considerations for the use of ²²³RaCl₂ de in men with castration-resistant prostate cancer. Health Phys. 2014;106(4):494Y504
9. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al.: Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125-35
10. Strosberg JR, Wolin EM, Chasen BA et al.: First update on overall survival, progression-free survival, and health-related time-to-deterioration quality of life from the NETTER-1 study: ¹⁷⁷Lu-Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. Journal of Clinical Oncology 2018;36,no.15_suppl:4099
11. Strosberg J, Wolin E, Chasen B et al.: Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. J Clin Oncol 2018;36:2578-84
12. Hordijk L. Reconstructie lutetium-octreotaat. Ned Tijdschr Geneesk 2019;163:D3744
13. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. 01/12/2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer> (Bezocht 27/12/2020)
14. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [¹⁷⁷Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. EJNMMI 2015;42:987-8
15. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kurpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177) Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. EJNMMI Res. 2015;5(1):114
16. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the Bad Berka experience since 2013. J Nucl Med. 2016;57(Suppl 3):97S-104S
17. Van Kalmthout L, Braat A, Lam M et al.: First Experience With ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for Advanced Prostate Cancer in the Netherlands. Clin Nucl Med 2019;44:446-51
18. VISION: An International, Prospective, Open Label, Multicenter, Randomized Phase 3 Study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the Treatment of Patients With Progressive PSMA-positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>
19. HEPAR Primary study. Holmium-166-radioembolization in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC); a Multi-center, Interventional, Non-randomized, Non-comparative, Open Label, Early Phase II Study: HEPAR Primary. Clinical Trials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03379844> (bezocht 15/07/2020)
20. Braat AJAT, Kwekkeboom DJ, Kam BLR et al.: Additional hepatic 166 Ho-radioembolization in patients with neuroendocrine tumours treated with 177 Lu-DOTATATE; a single center, interventional, non-randomized, non-comparative, open label, phase II study (HEPAR PLUS trial). BMC Gastroenterol 2018;18:84
21. Garin E, Pallard X, Rolland Y. Personalised Dosimetry in Radioembolisation for HCC: Impact on Clinical Outcome and on Trial Design. Cancers 2020;12(6):E1557
22. Van Roekel C, Bastiaannet R, Smits MLJ, et al. Dose-effect relationships of holmium-166 radioembolization in colorectal cancer. JNM 2020; Epub ahead of print. doi: 10.2967/jnumed.120.243832. (bezocht 14/07/2020)
23. Garin E, Tzelikas L, Guiu B et al.: Major impact of personalized dosimetry using 90Y loaded glass microspheres SIRT in HCC: Final overall survival analysis of a multicenter randomized phase II study (DOSISPHERE-01). Journal of Clinical Oncology 2020.;38(4_suppl): 516
24. Intra-arterial Lutetium-177-dotatate for Treatment of Patients With Neuro-endocrine Tumor Liver Metastases (LUTIA). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03590119> (bezocht 27/12/2020)
25. Braat AJAT, Snijders TJ, Seute T et al. Will 177Lu-DOTATATE Treatment Become More Effective in Salvage Meningioma Patients, When Boosting Somatostatin Receptor Saturation? A Promising Case on Intra-arterial Administration. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019;42:1649-52
26. De Keizer B, Krijger GC, Ververs FT et al.: ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT Imaging of Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. Nucl Med Mol Imaging 2017;51:360-1
27. Simsek DH, Kuyumcu S, Agaoglu FY et al.: Radionuclide Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA in a Case of Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma of the Parotid. Clin Nucl Med 2019;44:764-6
28. Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A et al. [¹⁷⁷Lu]pentixather: Comprehensive

- Preclinical Characterization of a First CXCR4-directed Endoradiotherapeutic Agent, 2017. *Theranostics* 2017;7:2350-62
29. Vatsa R, Bhusari P, Kumar S et al.: Integrin $\alpha\beta 3$ as a Promising Target to Image Neoangiogenesis Using In-House Generator-Produced Positron Emitter (68)Ga-Labeled DOTA-Arginine-Glycine-Aspartic Acid (RGD) Ligand. *Cancer Biother Radiopharm* 2015;30:217-24
 30. Vatsa R, Shykla J, Mittal BR, et al.: Usefulness of 68Ga-DOTA-RGD ($\alpha\beta 3$) PET/CT Imaging in Thyroglobulin Elevation With Negative Iodine Scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2017;42:471-2
 31. Altmann A, Haberkorn UA, and Siveke. The latest developments in imaging fibroblast activation protein (FAP). *Journal of Nuclear Medicine* October 2020, *jnumed*.120.244806; DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.244806>
 32. VERITAS study, ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating and Comparing Two Intensification Treatment Strategies for Metastatic Neuroblastoma Patients With a Poor Response to Induction Chemotherapy (VERITAS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03165292> (bezoekt 27/12/2020)
 33. DEBIRY studie. <https://www.heyleys.nl/klinische-onderzoeken/debir90y> (bezoekt 30/01/2021)
 34. IPAX study, ClinicalTrials.gov: 131I-IPA and Concurrent XRT in Recurrent GBM (IPAX-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03849105> (bezoekt 27/12/2020)
 35. Verburg FA, Sweeney R, Hänscheid H et al. Patients with recurrent glioblastoma multiforme. Initial experience with p-[(131)I]iodo-L-phenylalanine and external beam radiation therapy. *Nuklearmedizin* 2013;52:36-42
 36. Baum RP, Kluge A, Gildehaus FJ et al. Systemic Endoradiotherapy with Carrier-Added 4-[(131)I] Iodo-L-Phenylalanine: Clinical Proof-of-Principle in Refractory Glioma. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:299-307
 37. Prasad V, Zengerling F, Steinacker JP et al.: First experiences with Lu-177 PSMA therapy in combination with Pembrolizumab or after pretreatment with Olaparib in single patients. *J Nucl Med* 2020; Nov 27; *jnumed*.120.249029. epub aheadofprint
 38. IKNL. Prostaatkanker. <https://www.iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker/registratie/incidentie> (bezoekt 14/07/2020)
 39. IKNL. Prostaatkanker. <https://www.iknl.nl/>
 40. KNMG website medische vervolgoopleidingen. <https://www.knmg.nl/opleiding-herregistratie-carriere/geneeskundestudie/overzicht-opleidingen-1/beroepskeuze-nucleaire-geneeskunde/nucleaire-geneeskunde-1.htm> (bezoekt 03/01/2021)
 41. Roobol LP, De Waard IP. Marktonwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden Uitbreiding op RIVM Rapporten 2017-0063 en 2018-0075. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2019-0101.pdf> (bezoekt 18/08/2020)
 42. Boudewijns LHA, De Waard IR. Recente ontwikkelingen in medische stralingstoepassingen. (2019). <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2019-0129.pdf> (bezoekt 18/08/2020)
 43. Nucleair geneeskundigen waarschuwen voor gevolgen van sluiten kernreactor 'Gebrek aan medische isotopen raakt de hele keten van zorg' *De Medisch Specialist* 2019. https://www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/attached-documents/Specialisme_nucleaire_geneeskunde.pdf (bezoekt 03/01/2021)
 44. Reactor Petten draait recordproductie medische isotopen. NRG. Juni 2020. <https://www.nrg.eu/over-nrg/nieuws-pers/detail/news/recordproductiereactorpetten>.
 45. Recordproductie medische isotopen reactor Petten door coronacrisis. *Medisch contact*. Juni 2020. <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/nieuwsartikel/recordproductie-medische-isotopen-reactor-petten-door-coronacrisis-.htm> (bezoekt 22/08/2020)
 46. Ebberts S, Barentsz MW, De Keizer B et al.: A rapid and safe infusion protocol for lutetium-177 peptide receptor radionuclide therapy. *JNM* 2020; Nov 27; *jnumed*.120.252494. doi: 10.2967/jnumed.120.252494. Epub ahead of print
 47. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM et al. : External radiation exposure, excretion, and effective half-life in 177Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Research* 2018;8:32
 48. Aanbevelingen voor Het werken met therapeutische doses radionucliden, 2004 Min VROM, Min SZW, NVNG, VROM 5049 / 02-05
 49. Werken met therapeutische doses radionucliden. Conceptrichtlijn ten behoeve van commentaarfase. 6 november 2020, NVNG, NVKF, NVS, ANVS
 50. Kloosterman A et al.: Nucleair-geneeskundige therapieën: potentiële blootstelling voor derden. Dosisberekeningen als basisinformatie voor de herziening van maatregelen en leefregels. RIVM-briefrapport 2020-0113A

51. Okamoto S, Thieme A, Allmann J et al.: Radiation Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. J Nucl Med 2017;58:445-50
52. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J et al.: Dosimetry of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer: Correlations Between Pretherapeutic Imaging and Whole-Body Tumor Dosimetry with Treatment Outcomes. J Nucl Med 2019;60:517-23
53. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C et al.: Dosimetry for (¹⁷⁷) Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:42-51
54. Stokke C, Gabiña PM, Solný P et al.: Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the 2017 report from the Internal Dosimetry Task Force. EJNMMI Physics 2017;4:27
55. Chiesa C, Gleisner KS, Flux G et al. : The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1783-6
56. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C et al.: EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2020; 15 oct. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05038-9>
57. Braat AJAT, Kappadath SC, Bruijnen RCG, et al, Adequate SIRT activity dose is as important as adequate chemotherapy dose. Lancet Oncology 2017;18:e636
58. Ilan E, Sandström M, Wassberg C et al.: Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. J Nucl Med 2015;56:177-82
59. Jahn U, Ilan E, Sandström M et al.: ¹⁷⁷Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Dose Response in Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2020;110:662-70
60. Sundlöv A, Sjögreen-Gleisner K, Svensson J et al. : Individualised ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of neuroendocrine tumours based on kidney dosimetry. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1480-9

[¹⁸F]F-choline PET/CT after COVID-19 vaccine: not only a pitfall on 2-[¹⁸F]FDG-PET/CT

P.V.M. Linsen, MD^{1,2}; R. Pijpers, MD, PhD¹; M.I. Pauw, MD¹

¹Department of nuclear medicine, Instituut Verbeeten, Tilburg, ²Department of radiology, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht

Abstract

We report a case of a patient with suspected primary hyperparathyroidism. The [¹⁸F]F-choline PET/CT revealed a hyperfunctioning parathyroid gland posterior to the lower pole of the right thyroid lobe. As coincidental finding some non-enlarged lymph nodes in the left axillary region were seen that showed increased [¹⁸F]F-choline uptake. The patient received a COVID-19 vaccination two weeks earlier. This case shows a potential pitfall of [¹⁸F]F-choline PET/CT imaging associated with the recent introduction of COVID-19 vaccination.

Case-report

A 71 year old female patient known with osteoporosis was seen at our outpatient clinic. Routine blood tests revealed hypercalcaemia (3.21 millimol per liter).

Upon inquiry she was found to have muscle cramps and high parathyroid hormone (PTH) levels suggestive for primary hyperparathyroidism. In the work-up for parathyroid gland extirpation a dual phase parathyroid scintigraphy was performed following injection of 361 MBq [^{99m}Tc]Tc-sestamibi. The single photon-emission computed tomography (SPECT/CT) scan showed faint uptake posterior to the lower pole of the right thyroid lobe. Given the low tracer accumulation, no reliable diagnosis of a parathyroid adenoma could be made. Therefore she underwent



Figure 1. **A.** [¹⁸F]F-choline PET/CT trans axial image with focal uptake in left axillary lymph nodes. **B.** Non-contrast low dose CT of the PET/CT showed a few non-enlarged lymph nodes at the left axillary side. **C.** Non-contrast low dose CT of the SPECT/CT two months before showed normal lymph nodes at the left axillary side.

an [^{18}F]F-choline positron emission tomography / computed tomography (PET/CT) two months later. The [^{18}F]F-choline PET/CT revealed a hyper functioning parathyroid gland posterior to the lower pole of the right thyroid lobe.

As coincidental finding there were some non-enlarged lymph nodes in the left axillary region which showed increased [^{18}F]F-choline uptake (figure 1A and B). The native CT images of the SPECT/CT two months earlier didn't show any prominent axillary lymph nodes (figure 1C).

Recently we added a question to our PET/CT questionnaire whether the patient has had a recent COVID-19 vaccination, since axillary (and in some cases cervical) post-vaccine lymphadenopathy is an known pitfall on 2- ^{18}F]FDG-PET/CT (1). The patient had filled in that she had received a COVID-19 vaccination two weeks prior to the [^{18}F]F-choline PET/CT.

In the Netherlands the COVID-19 vaccination programs is being deployed since January 2021. Many high-risk or elderly patients recently had their first or second dose of the vaccine. Non-specific mediastinal and hilar lymph node uptake is already known from [^{18}F]F-choline total-body PET/CT (2). Despite the suggestion that the increased uptake is due to increased cell membrane production, the exact mechanism remains unclear (3).

Although increased 2- ^{18}F]FDG uptake in lymph nodes after COVID-19 vaccination is already known, this case shows a potential pitfall of

[^{18}F]F-choline PET/CT imaging associated with the recent introduction of COVID-19 vaccination. It is important to consider recent COVID-19 vaccination as a possible explanation in patients with unilateral axillary lymphadenopathy. Clinical correlation combined with the pre-PET/CT questionnaire in case of unilateral axillary and cervical lymphadenopathy in the setting of recent COVID-19 vaccination could be of additional value.

pauw.m@bvi.nl

p.v.m.linsen@asz.nl ♦

References

1. McIntosh LJ, Bankier AA, Vijayaraghavan GR, Licho R, Rosen MP. COVID-19 Vaccination-Related Uptake on FDG PET/CT: An Emerging Dilemma and Suggestions for Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Mar 1. doi: 10.2214/AJR.21.25728. Epub ahead of print. PMID: 33646823
2. Rietbergen DD, van der Hiel B, Vogel W, Stokkel MP. Mediastinal lymph node uptake in patients with prostate carcinoma on F 18 -choline PET/CT. *Nucl Med Commun*. 2011 Dec;32(12):1143-7. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b76fa. PMID: 22045476
3. Golubić AT, Mutvar A, Žuvić M, Huić D. The nonspecific lymph node uptake of ^{18}F -choline in patients with prostate cancer--a prospective observational study. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2015;18(2):56-60. doi: 10.5603/NMR.2015.0015. PMID: 26315863

Towards clinical implementation of personalised PRRT in patients with neuroendocrine tumours:

Optimisation of nuclear imaging techniques, dosimetry and response evaluation



D.M.V. Huizing, PhD

Januari 22, 2021

Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. M. Verheij, MD, PhD

Co-promotores:

M.P.M. Stokkel, MD, PhD

B.J. de Wit - van der Veen, PhD

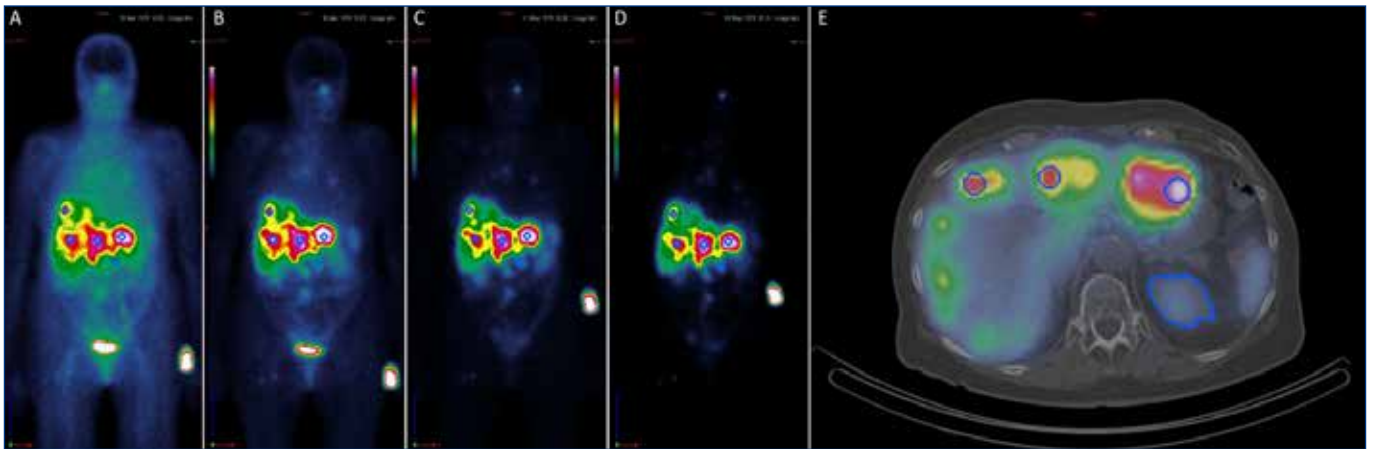
Neuro-endocriene tumoren (NET) zijn zeldzame maligniteiten waarbij patiënten veelal worden gediagnosticeerd in de gemetastaseerde setting. Deze goed gedifferentieerde tumoren tonen vaak overexpressie van de somatostatine receptor, welke gebruikt kan worden voor diagnostiek middels [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/CT. Door de labeling van DOTATATE aan lutetium-177 kan therapie worden gegeven, ook wel peptide receptor radionuclide therapie (PRRT) genoemd. Een standaard PRRT schema omvat vier giften van 7,4 GBq [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE met intervallen van zes tot twaalf weken. Momenteel is de PRRT

behandeling in principe hetzelfde voor elke patiënt, wellicht zou dosimetrie een middel kunnen zijn voor meer gepersonaliseerde PRRT behandeling. Posttherapiebeeldvorming is mogelijk door de gamma emissie van lutetium-177, waarop de geabsorbeerde dosis voor zowel normale organen als tumorlaesies bepaald kan worden. Naast dit technische aspect, zijn in het proefschrift ook klinische factoren onderzocht die een relatie hebben met het effect van PRRT.

In het eerste deel werden nucleaire beeldvormingstechnieken voor patiënten met een NET gekwantificeerd en geharmoniseerd. Momenteel wordt [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/CT vooral visueel beoordeeld, vanwege beperkt bewijs voor kwantitatieve metingen en het ontbreken van harmonisatierichtlijnen. De multicenter gallium-68-PET/CT studie liet zien dat gallium-68 recovery curves gemiddeld 5% onder de EARL-1 curve voor fluorine-18 lagen, na correctie voor het lokale kalibratieverschil tussen gallium-68 en fluorine-18. De conclusie was dan ook dat de gevalideerde protocollen voor fluorine-18 gebruikt kunnen worden ten behoeve van gallium-68 kwantificatie. Ter voorbereiding aan de dosimetrie analyses, werden de optimale instellingen voor lutetium-177 SPECT/CT beeldvorming onderzocht. Lutetium-177-SPECT/CT beeldkwaliteit, kwantificatie en resolutie bleken optimaal indien de acquisities waren vervaardigd met de MELP collimator en 208 keV fotopiek, en de reconstructie naast attenuatiecorrectie ook scattercorrectie bevatte.

In een state-of-the-art review is beschreven dat de klinische implementatie van dosimetrie mogelijk is en dat het potentieel kan zorgen voor verbeterde resultaten van de PRRT behandeling. Huidige klinische dosimetrie studies zijn echter vooral gefocust op therapeutische veiligheid en niet op effectiviteit. Daarnaast worden moderne voxel-gebaseerde methoden zeer beperkt toegepast, en zijn er vaak uitsluitend planaire acquisities beschikbaar. Voor het toepassen van posttherapie dosimetrie in de kliniek is het van belang dat er gebruik wordt gemaakt van de nieuwste computertechnologie met geïntegreerde methoden van segmentatie en kwantificatie. Daarnaast zouden de tijdspunten voor de posttherapie beeldvorming gestandaardiseerd moeten worden en routinematig dosisberekeningen gedaan moeten worden van zowel tumorlaesies als normale organen. Samenwerking tussen centra is essentieel om genoeg data te verzamelen om uitspraken te doen over behandel-effectiviteit en dose-response relaties.

In het kader van harmonisatie van dosimetrie methoden zijn de resultaten van twee commerciële softwarepakketten, OLINDA/EXM (als onderdeel van Hermes Hybrid Dosimetry) en PLANET Dose, met elkaar vergeleken. Hierbij was dezelfde methode van kinetiek modellering toegepast bij data van dezelfde patiënten. De correlatie tussen de geobserveerde en gemodelleerde data van de twee softwarepakketten kwam het best overeen met een mono-exponentiële fit van de tijd-activiteit curves. De dosimetrie uitkomsten



Figuur 1. Voorbeeld van regions-of-interest ingetekend op planaire whole-body en SPECT/CT scans ten behoeve van dosimetrieberekeningen.

bepaald met een mono-exponentiële fit resulteerde in een goede overstemming tussen de twee pakketten voor zowel de tumorlaesies als de nieren (intraclass correlatiecoëfficiënt $>0,7$ en Spearman's $\rho >0,9$). Op basis van deze resultaten kan worden gezegd dat posttherapie [^{177}Lu]Lu-DOTATATE dosimetrie tussen deze twee softwarepakketten vergelijkbaar is (dus binnen de spreiding op de klinische data), mits de kinetische modellering en acquisitie protocollen vergelijkbaar zijn.

In deel twee zijn factoren onderzocht die geassocieerd zijn met overleving, toxiciteit en respons na PRRT. Overleving is voor patiënten, artsen en de samenleving de belangrijkste uitkomstmaat, daarom is een multivariate analyse uitgevoerd om klinische en therapeutische factoren te bepalen die geassocieerd zijn met overleving. Hogere Ki-67 waarden bleken, net als een hoger Chromogranine-A en chemotherapie voorafgaand aan PRRT, geassocieerd te zijn met een kortere (progressievrije) overleving na PRRT. Daarnaast werd een kortere progressievrije overleving ook gezien bij patiënten die eerder behandeld waren met interferon- α en bij patiënten met diabetes, terwijl patiënten die eerdere ablatieve behandelingen hebben gehad en die een hogere performance status

hadden ook een kortere overleving hadden. Gedurende PRRT komt ernstige (CTCAE graad 3-4) hematologische toxiciteit weinig voor, in tegenstelling tot milde (CTCAE graad 2) toxiciteit, wat ook invloed kan hebben op de behandeling. In 55% van de patiënten werd CTCAE graad 0-1 toxiciteit geobserveerd, graad 2 in 39% van de patiënten en graad 3-4 in 6%. Het PRRT schema moest worden aangepast in 21% van de patiënten door hematologische toxiciteit, waarvan 3% definitief moesten stoppen met de behandeling. Er was geen significant verschil in pretherapie karakteristieken tussen patiënten met verschillende mate van hematologische toxiciteit. Hierdoor is de conclusie dat de voorspellende waarde van pretherapie parameters voor hematologische toxiciteit gedurende PRRT beperkt is en dat regelmatige controles geïndiceerd zijn.

Momenteel is responsevaluatie na PRRT gebaseerd op de RECIST criteria. NETs zijn echter langzaam groeiende tumoren, waardoor therapie-effect en daarmee volumereductie op anatomische beeldvorming pas laat zichtbaar kan zijn. Veranderingen op moleculair gebied zijn wellicht eerder te detecteren; daarom zijn de verschillende responsevaluatie methoden (anatomische beeldvorming, [^{68}Ga]Ga-DOTATATE PET/CT en serum

Chromogranine-A) onderzocht op hun voorspellende waarde voor overleving na PRRT. Patiënten met progressieve ziekte volgens RECIST en Choi, gemeten negen maanden na de laatste PRRT behandeling, bleken een significant slechtere overleving te hebben dan patiënten met stabiele ziekte. Daarnaast waren nieuwe tumorlaesies bij sommige patiënten eerder ontdekt op de [^{68}Ga]Ga-DOTATATE PET/CT; echter dit was niet geassocieerd met verschil in overleving.

Dit proefschrift draagt bij aan de kennis over nucleaire beeldvorming, kwantificatie en posttherapie dosimetrie bij patiënten met NETs, naast voorspellende factoren voor hematologische toxiciteit, respons en overleving na PRRT. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op geavanceerde beeldanalysetechnieken en biomarkermodellen om patiëntselectie en evaluatie verder te ontwikkelen en te verbeteren. Hierbij is een aanpak waarbij meerdere beeldvormingsmodaliteiten, multidisciplinaire bijeenkomsten en multicenter samenwerkingen worden betrokken, essentieel. Uiteindelijk zou dit kunnen leiden tot een geëvalueerd en geharmoniseerd protocol voor gepersonaliseerde PRRT behandelingen voor patiënten met NETs.

d.huizing@nki.nl ♦

Functional imaging in pheochromocytoma and paraganglioma



A. van Berkel, MD, PhD

Januari 27, 2021

Radboud Universiteit Nijmegen

Promotors:

Prof. H.J.L.M. Timmers, MD, PhD

Prof. A.R.M.M. Hermus, MD, PhD

Prof. M. Gotthardt, MD, PhD

Feochromocytomen en paragangliomen (PPGL) zijn zeldzame neuro-endocriene tumoren die een overmaat aan stresshormonen produceren. Het klinisch beeld is wisselend. In de meeste gevallen zijn de tumoren goedaardig, maar sommige zijn kwaadaardig. In dit proefschrift werd de bruikbaarheid van functionele beeldvormende technieken onderzocht voor de diagnostiek en behandeling van feochromocytomen en paragangliomen.

In een retrospectieve internationale multicenter studie werd de additionele waarde van ^{123}I -meta-jood-benzylguanidine (^{123}I -mIBG) scintigrafie naast anatomische beeldvormende technieken (CT of

MRI) onderzocht voor de diagnostiek en behandeling van PPGL. De lokale verslagen van het beeldvormend onderzoek van 236 unilaterale adrenale, 18 bilaterale adrenale, 48 unifocale extra-adrenale, 12 multifocale en 26 gemetastaseerde PPGLs werden centraal beoordeeld door twee onafhankelijke onderzoekers die geblindeerd waren voor de daadwerkelijke diagnose van de patiënt. We lieten zien dat voor de initiële lokalisatie van een PPGL middels CT of MRI, het extra maken van een ^{123}I -mIBG scan zelden de diagnostische accuraatheid verbetert en soms zelfs kan leiden tot incorrecte diagnoses. Deze resultaten suggereren dat de waarde van ^{123}I -mIBG scintigrafie beperkt is.

In het proefschrift werd onderzocht of door het semi-kwantitatief meten van de opname van ^{123}I -mIBG op ^{123}I -mIBG scans onderscheid gemaakt kan worden tussen een feochromocytoom en normaal bijnierweefsel. Bovendien werd onderzocht of er genotype-specifieke verschillen bestaan in ^{123}I -mIBG opname en of dit verband houdt met de expressie van eiwitten die betrokken zijn bij de opname van ^{123}I -mIBG in de tumorcel. Daartoe werden 62 PPGLs van 24 patiënten met mutaties in *SDHA/B/D*, *VHL*, *RET*, *NF1*, *MAX* en 33 sporadische tumoren onderzocht. De opname van ^{123}I -mIBG werd semi-kwantitatief gemeten op pre-operatieve ^{123}I -mIBG scans. Tumor-tot-lever en bijnier-tot-lever ratio's werden berekend en correlaties met klinische kenmerken en het genotype werden onderzocht. Het onderzoek liet zien dat met behulp van semi-kwantitatieve ^{123}I -mIBG opname er

onderscheid gemaakt kan worden tussen een feochromocytoom en opname in fysiologisch bijnierweefsel. Alhoewel er genetische verschillen werden gevonden in de expressie van transporteiwitten betrokken bij opname van ^{123}I -mIBG, werden er geen verschillen in ^{123}I -mIBG opname gevonden tussen verschillende genotypen.

In het proefschrift werd de hypothese getoetst of de toegenomen opname van 2-deoxy-2- ^{18}F -fluoro-D-glucose 2- ^{18}F -FDG in PPGLs met een onderliggende succinaat dehydrogenase (*SDH*) mutatie, een teken is van verhoogde glycolytische activiteit en correleert met de expressie van eiwitten betrokken bij de opname van glucose en glycolyse. Er werden 27 PPGLs onderzocht van 12 patiënten met mutaties in *SDHB/D*, *RET*, *NF1*, *MAX* en 15 sporadische tumoren. 2- ^{18}F -FDG PET/CT scans waren preoperatief verricht en de gestandaardiseerde opname waarden (SUVs) werden bepaald in de tumoren. De expressie van eiwitten betrokken bij de glucose opname (GLUT-1 en -3), fosforylering (HK-1, -2 en -3), glycolyse (MCT-4) en angiogenese (VEGF, CD34) in de PPGLs werd bepaald middels immunohistochemische kleuring van paraffine weefselcoupes. Deze expressie werd gecorreleerd aan de SUVs. In het onderzoek lieten we zien dat SUVs in *SDH*-gerelateerde PPGLs significant hoger zijn dan in de overige tumoren. De expressie van HK-2 en HK-3 was significant hoger in *SDH*-gerelateerde PPGLs dan sporadische PPGLs. De expressie van HK-2 en VEGF was significant hoger in *SDH*-gerelateerde PPGLs dan in tumoren met een ander genotype. Er waren geen verschillen in de expressie

van GLUT-1, GLUT-3 en MCT-4. SUVs correleerden significant met de expressie van HK-2, HK-3, VEGF en MCT-4. Op basis van deze resultaten concludeerden we dat de activatie van aërobe glycolyse in *SDH*-gerelateerde PPGLs blijktbaar tot een hogere 2- ^{18}F FDG stapeling leidt via een toename in fosforylering in plaats van een toename in de expressie van glucose transporters.

In een vervolgstudie werden de determinanten van 2- ^{18}F FDG stapeling in PPGLs in meer detail onderzocht. Tevens werd de toegevoegde waarde van dynamische PET/CT scans boven standaard statische PET/CT scans voor het onderscheiden van verschillende genotypen onderzocht. Dynamische 2- ^{18}F FDG PET/CT scans werden gemaakt in 13 PPGLs van 11 patiënten met genetische mutaties in *SDHA/B/D*, *VHL*, *RET* en *NF1* en 13 sporadische PPGLs. Farmacokinetische analyse vond plaats met behulp van een twee-compartiment kinetisch model van de tracer 2- ^{18}F FDG. De snelheidsconstante voor het glucose transport over de celmembraan (K_1 (in), k_2 (uit)) en intracellulaire fosforylatie (k_3) alsmede het fractionele bloedvolume werden berekend met behulp van niet-lineaire regressie-analyse. Het *in vivo* glucose metabolisme werd berekend met behulp van Patlak lineaire regressie-analyse. SUVs werden gemeten op

additionele statische PET/CT scans. We vonden dat *SDH*-gerelateerde PPGLs gekenmerkt worden door een hoge snelheid van 2- ^{18}F FDG fosforylering. Tevens lieten wij voor het eerst zien dat met behulp van dynamische 2- ^{18}F FDG PET/CT het *in vivo* tumor metabolisme in patiënten met PPGLs bepaald kan worden.

In het proefschrift werd ook voor het eerst de waarde van 2- ^{18}F FDG PET/CT naast anatomische beeldvorming middels CT onderzocht om progressie van ziekte vast te stellen in patiënten met gemetastaseerde PPGLs. Hiervoor werden 264 2- ^{18}F FDG PET/CT scans geanalyseerd van 60 patiënten die prospectief geïncludeerd waren in de First International Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma (FIRSTMAPPP) studie. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 2 multicenter studie wordt momenteel de klinische werkzaamheid van het medicijn sunitinib (een angiogenese remmer) onderzocht in PPGL patiënten met progressieve en inoperabel gemetastaseerd ziekte. Zowel contrast CT als 2- ^{18}F FDG PET/CT scans werden gemaakt op baseline en elke drie maanden gedurende de behandeling tot het moment waarop progressieve ziekte werd vastgesteld op de CT scan volgens RECIST 1.1 criteria. In ons onderzoek hebben we de metabole respons bepaald met behulp van de PET Response Criteria

in Solid Tumors (PERCIST 1.0) en de criteria van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Metabole respons werd geclassificeerd als stabiele metabole ziekte (SMD) of progressieve metabole ziekte. Het onderzoek toonde dat metabole respons monitoring met behulp van 2- ^{18}F FDG PET/CT van aanvullende waarde is voor het monitoren van respons op therapie in patiënten met gemetastaseerd PPGL. In het merendeel van de patiënten werd progressie van ziekte eerder vastgesteld met behulp van ^{18}F -FDG PET/CT dan met op CT gebaseerde RECIST criteria, met name door het vroeger detecteren van nieuwe botmetastasen.

Concluderend, lieten de onderzoeken in het proefschrift zien dat functionele beeldvorming zeer geschikt is voor PPGLs, zowel om deze te lokaliseren als om ze te karakteriseren wat betreft hun tumor metabolisme. Functionele beeldvorming kan helpen om PPGLs met verschillende onderliggende genetische achtergrond van elkaar te onderscheiden en tumoren met maligne gedrag op te sporen. Het onderzoek liet ook zien dat functionele beeldvorming ten opzichte van anatomische beeldvorming aanvullende informatie geeft bij de beoordeling van therapie respons.

anouk.vanberkel@radboudumc.nl ♦

Ionising Radiation Quality and Dose Effects on DNA Double Strand Break Repair



S. Roobol, PhD

Maart 9, 2021

Erasmus MC, Rotterdam

Promotors:

Prof. R. Kanaar, PhD

Prof. M. de Jong, PhD

Co-promotors:

J. Essers, PhD

D. van Gent, PhD

Ionising radiation (IR) can induce a wide array of different types of DNA damage and, in the context of cancer therapy, is used to eradicate tumour cells. The underlying success of DNA damage-inducing radiation treatment is the rationale that tumour cells coordinately respond to DNA damage, thereby inducing a variety of responses that induce cell death or inhibit cellular proliferation. However, cells have evolved tightly controlled DNA damage repair mechanisms that can counteract the DNA damaging effects, possibly leading to radiation resistance. The most harmful type of DNA damage are DNA double-stranded breaks (DSBs) that are

repaired in two fundamentally distinct manners, Non-Homologous End Joining (NHEJ) and Homologous Recombination (HR), depending on whether a DNA template is used during the process. More understanding how HR and NHEJ function together in DSBs repair, could assist in the search for possibilities to improve cancer therapy based on IR or counter IR resistance.

In cancer therapy, tumours are mostly treated from outside the body, using external beam radiation therapy (EBRT). However, irradiation of tumours deep within the body that reside next to healthy tissue can lead to toxicity. The development of radiopharmaceutical therapy (RPT) has improved treatment of cancers that are located deep in the body and of metastasised disease. In RPT, radionuclides are attached to delivery vehicles and systemically injected, delivering the radiation directly to the tumour. Internal irradiation provides the possibility to use radiation with a high linear energy transfer (LET), which is not an option for external irradiation due to a low penetration depth. High-LET radiation has a large probability to eradicate tumour cells, due to its potential to inflict a high amount of DSBs to cells in close proximity. However, efficient delivery of high-LET radiation is difficult and what types of DNA damage are inflicted is not yet fully understood.

This thesis describes; (1) The cooperation of NHEJ and HR in IR protection in mice and cells; (2) the development of a novel high-LET external irradiation device; (3) the differences in DSB processing after high- and low-LET irradiation and (4)

polymersome processing after cellular uptake to assess efficient and safe delivery of high-LET radionuclides.

In mammals, the two major DNA double-strand break repair pathways, HR and NHEJ, have overlapping as well as specialised roles. The relative contribution of these two DSB repair pathways can differ depending on mammalian developmental stage (i.e. cell type) and on the specific type of DNA damage. This implicates that the combination of NHEJ and HR regulates the grade of IR protection and further understanding how that combination is balanced could lead to more precise radiation treatment. We generated mice deficient for HR, NHEJ and both to investigate how NHEJ and HR cooperate in IR induced DNA damage repair. We found that mice lacking NHEJ, but not HR, have elevated and sustained p21 expression after IR, particularly in the gut. In addition, NHEJ appeared to play a role in 53BP1 foci dissolution in both mouse embryonic stem (mES) cells and mouse embryonic fibroblasts (MEFs). Furthermore, HR only contributed to IR protection in NHEJ deficient adult mice or in mES cells.

The notion of a balanced role between HR and NHEJ after low-LET IR implicates a similar scenario for high-LET irradiation. Indeed, high-LET irradiation is thought to induce complex DNA damage in which HR, having the requirement of a DNA template, plays a larger role than NHEJ. To investigate whether HR or NHEJ have different impact in DSB repair after high-LET irradiation we first addressed a technical problem: commercially available α -particle sources are often smaller in

diameter than culture dishes, thereby precluding standardised biological experiments, such as clonogenic survival assays. We report a novel procedure using large field external α -particle irradiation for standard radiobiological experiments. With the use of this setup, we showed clonogenic survival assays which are reproducible and can be compared with other types of external irradiation. Furthermore, by optimising the set-up we add super-resolution microscopy imaging to our toolbox to investigate DNA damage inflicted by α -particles.

We used the developed irradiation setup to compare DSB processing after α -particle and X-ray irradiation using live-cell imaging. We found that, in contrast to the already initially larger α -particle-induced 53BP1 foci, X-ray-induced foci increased in 53BP1 protein content and size over time. Moreover, α -particle irradiation induced 53BP1 foci co-localised with multiple individual RPA foci, indicative for multiple resection events at a single damaged site, which was not

observed after X-ray irradiation. In conclusion, our results indicate that the condensed energy deposition pattern of high-LET α -particles induces closely interspaced DSBs. The abundance of multiple DSBs in close vicinity throughout the cell nucleus leads to 53BP1 protein insufficiency and ineffective DNA end protection.

In practice, irradiation using α -particles would be internal and not external. Therefore, delivery vehicles (DVs) are designed to specifically deliver the α -particle emitting radionuclides to the target tumour cells. However, with the high energy of α -particle emitting radionuclides comes a challenge: recoiling daughter radionuclides break free from their DV and can distribute freely in the body, potentially causing harm to healthy tissue. Robust polymersomes (PMs) could provide support, being highly effective in retaining recoiling daughter radionuclides. We set out to characterise the cellular uptake of PMs and found that PM uptake is cell type dependent and mitotic cells

have increased uptake. In addition, PM uptake is mediated via endocytosis where after post-uptake transportation went via microtubules, eventually leading to lysosomal aggregates. Furthermore, we show that PMs, which carry α -particle emitting radionuclides, only induce DNA damage to the cell in which they are taken up, as seen in 2-D cell culture. These findings suggest that PM uptake and processing can vastly differ between cell lines, which could possibly influence DNA damage inducing capabilities.

Overall, the studies presented in this thesis show fruitful collaborations between physics, radiology, and biology disciplines in which the basis encompasses: gaining fundamental knowledge of biological processes with the use of technological advances. The novel insights and assays presented in this thesis could be useful for advancements in clinical treatment or drug development.

s.roobol@erasmusmc.nl ♦

SeHCAT test bij verdenking chronische diarree door galzuurmalabsorptie - onbekend maakt onbemind?

J. Lavalaye, MD, PhD

Afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, Sint Antonius ziekenhuis, Nieuwegein Utrecht

Als nucleair geneeskundige zie ik dagelijks onderzoeken voorbijkomen van bijna alle specialisten. Maar sommige onderzoeken zie ik bijna nooit, terwijl ik als beeldvormend specialist denk dat deze wel nuttig kunnen zijn. Bijvoorbeeld de [^{75}Se]SeHCAT scan (SeHCAT test) bij chronische diarree. Volgens mij is dit een prima onderzoek, wat je niet bij elke patiënt met diarree moet uitvoeren, maar dat in sommige gevallen waardevol kan zijn.

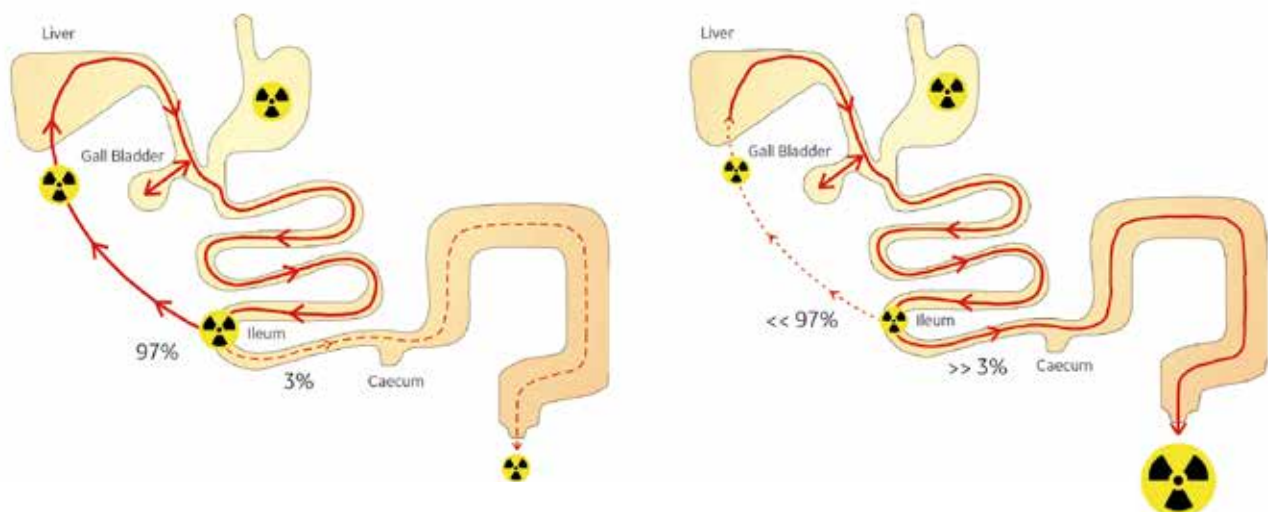
Uitleg SeHCAT test

De SeHCAT test, of galzuur malabsorptie scan, is een vrij eenvoudig onderzoek voor patiënten met verdenking op galzuur malabsorptie syndroom (Bile acid malabsorption, BAM). Het kan op elke afdeling nucleaire geneeskunde

worden uitgevoerd.

De lever produceert galzuren die in de dunne darm uitgescheiden worden. In het distale ileum worden deze weer geresorbeerd en gaan terug naar de lever, de zogenaamde enterohepatische kringloop. Als deze heropname gestoord is gaan de galzuren met de ontlasting verloren en deze veroorzaken diarree door het aantrekken van water en elektrolyten. Voor de SeHCAT test wordt gebruik gemaakt van een capsule selenium tauroselcholinezuur (GE Healthcare, Amersham Place, Buckinghamshire, UK), een galzuur analoog gelabeld met 0,37 MBq Selenium-75 (^{75}Se). De halveringstijd van ^{75}Se bedraagt ongeveer 119 dagen, dus het fysisch verval gedurende het onderzoek is zeer gering (1). De capsule wordt ingenomen en

er wordt drie uur later met een gammacamera een statische opname van de buik gemaakt van anterior en posterior. De Nederlandse aanbeveling adviseert inname met een standaard maaltijd om ervoor te zorgen dat de capsule goed opgenomen wordt. De maaltijd stimuleert gal secretie waardoor de [^{75}Se]SeHCAT mengt met de gal van de patiënt. Gammacamera instelling op ^{75}Se , 280 keV met een 20% window zonder collimator. Teltijd is 5 minuten per view. Matrix 128x128x16. Na 7 dagen wordt de scan herhaald. Normaal gesproken wordt het galzuur uit de capsule heropgenomen en gaat er nauwelijks iets verloren met de ontlasting. Bij patiënten met BAM-diarree verlaat een groot deel van de [^{75}Se]SeHCAT het lichaam. Met een standaard gammacamera wordt



Figuur 1. Schematische voorstelling van SeHCAT in het lichaam. Links: Gal is opgeslagen in de galblaas en komt vrij in de darmen tijdens eten. Het passeert de darm met het voedsel. Normaal gesproken wordt ongeveer 97% van de galzuren geabsorbeerd in het terminale ileum en gerecirculeerd. Rechts: SeHCAT onderzoek bij galzuur malabsorptie (BAM). Overmatige galzuren komen in het colon terecht. Deze trekken water de darm in en dit veroorzaakt diarree.

de hoeveelheid activiteit geteld op twee tijdstippen en met een simpele berekening wordt gekwantificeerd hoeveel procent van de ingenomen galzuren weer terugkomt in de galzuurcyclus. Dit hoort >85% te zijn. Waarden van <15%, 10% en 5% retentie worden gescoord als licht, matig en ernstig abnormaal (figuren 1 en 2) (2). De capsule heeft geen bijwerkingen en de scan duurt twee keer 15 minuten op twee verschillende dagen. De SeHCAT test wordt gezien als de gouden standaard voor het diagnosticeren van BAM-diarree vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit (respectievelijk 100% en

91%) bij een cutoff waarde van 15%.(3).

De aanbeveling NVNG 2007 geeft 4 indicaties:

1. Kwantificatie van de functie van het terminale ileum bij patiënten met postoperatieve galzuur diarree, na radiotherapie en bij patiënten met ernstige infectie of de ziekte van Crohn.
2. Objectivering van de noodzaak voor colestyramine therapie
3. Verhoogd intestinaal transport na cholecystectomie of vagotomie.
4. Onverklaarde persisterende diarree.

Gal is opgeslagen in de galblaas en

komt vrij in de darmen tijdens eten. Het passeert de darm met het voedsel. Normaal gesproken wordt ongeveer 97% van de galzuren geabsorbeerd in het terminale ileum en gerecirculeerd. Rechts, SeHCAT onderzoek bij galzuur malabsorptie (BAM). Overmatige galzuren komen in het colon terecht. Deze trekken water de darm in en dit veroorzaakt diarree.

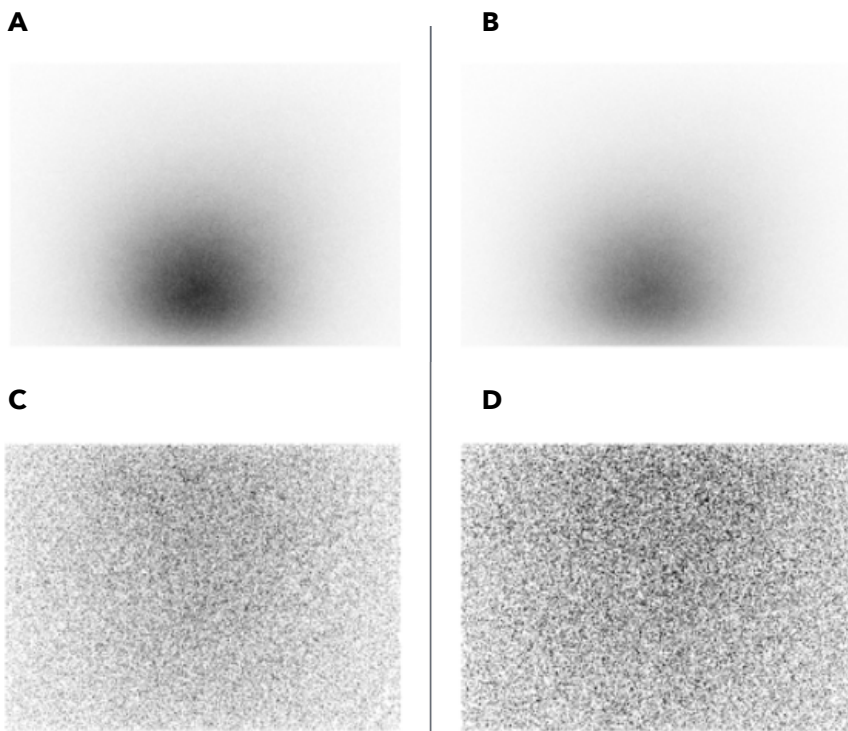
Voordelen SeHCAT test

Belangrijkste voordeel is het objectief bevestigen of verwerpen van de diagnose BAM. Ook kan SeHCAT een kwantitatieve waarde geven aan de ernst van BAM. Dit geeft sneller duidelijkheid voor patiënt en behandelaar, en kan een mogelijk onnodige (langdurige) proefbehandeling voorkomen (4,5).

Nadeel SeHCAT test

Het grootste nadeel dat ik kan bedenken is de prijs. Capsule en scan bij elkaar kosten ca €500. Dat is een flink bedrag voor een diagnostisch onderzoek en duurdert dan een proefbehandeling. De toegevoegde waarde bij onduidelijk klinisch beeld kan echter groot zijn door de tijdswinst voor de patiënt en het inzicht in de mate van ernst van de galzuur malabsorptie waardoor de dosering van de medicatie sneller aangepast kan worden.

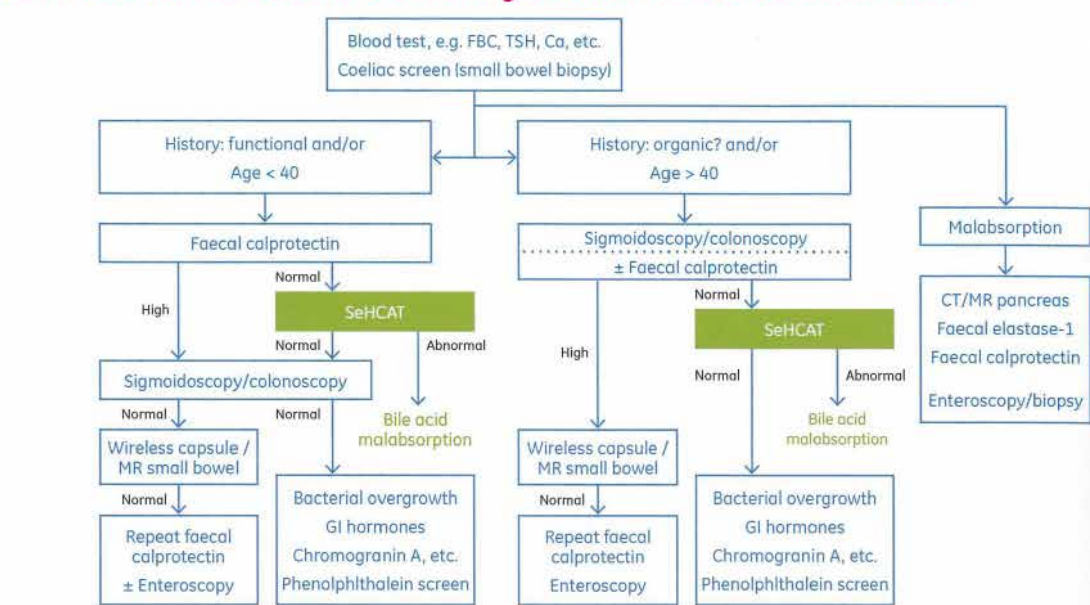
Concluderend denk ik dat de SeHCAT test een plaats verdient in het diagnostisch traject bij patiënten met chronische diarree en die verdacht



Ro/Vol	Image Number	Cells	Total	Mean	Min	Max	Median	Deviation	Size Peak	Area cm ²	Volume cm ³	TIG
SeHCAT - Anterior Abdomen 7dgn pl	1	36,512	29,372.06	217	0.00	1046	2.00	1.58	1,000.00	2,000.00	2,000.00	
SeHCAT - Posterior Abdomen 7dgn pl	1	36,512	4,497,202.06	177.34	0.00	998.00	190.00	194.63	2,000.00	2,000.00	2,000.00	
SeHCAT - Anterior Abdomen 3h pl	1	36,512	1,341,201.06	42.27	0.00	101.00	77.00	22.40	2,000.00	2,000.00	2,000.00	
SeHCAT - Posterior Abdomen 3h pl	1	36,512	1,341,201.06	42.27	0.00	101.00	77.00	22.40	2,000.00	2,000.00	2,000.00	

Figuur 2. SeHCAT scan van patiënt met ernstige galzuurmalabsorptie. Anterior (A) en posterior (B) opname 3 uur na inname. Anterior (C) en posterior (D) opname 7 dagen na inname. Onder, kwantificatie.

SeHCAT onderzoek bij chronische diarree



Arasaradnam RP et al. Bile Acid Malabsorption and SeHCAT: The "Cinderella" will be going to the Nuclear Medicine Ball! Nucl Med Comm 2012;33:449-451.

ACADEMIE
ST ANTONIUS

Figuur 3. Voorstel voor een diagnostisch traject in Engeland (8)

worden van BAM. Dit is ook een aanbeveling van de Multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van het prikkelbare darm syndroom (PDS) uit 2011 (6). Ook in het kader van 'Juiste Zorg Op de Juiste Plek' (JZOJP), met de juiste kosten draagt goede diagnostiek aan het begin van een traject bij aan betere patiënten zorg. Een snelle juiste diagnose kan veel betekenen voor patiënten die sociaal en in hun werk enorm beperkt zijn door chronische diarree. Ook het terugbrengen van onnodige behandelingen en extra poli bezoeken is een voordeel van een snelle, juiste diagnose.

Daar wordt internationaal ook zo over gedacht. In Engeland wordt de SeHCAT test regelmatig gebruikt. Het onderzoek is daar uitgebreid geëvalueerd op toegevoegde waarde door de strenge NICE organisatie. (7).

Hieruit volgde ook een voorstel voor een diagnostisch traject (figuur 3) (8). Ook in België, Denemarken en Spanje wordt SeHCAT regelmatig gebruikt (9). In Nederland is het gebruik minimaal, met hooguit enkele scans per jaar. Dat was anders in de jaren 90 toen dit ook in Nederland door gastro-enterologen veelvuldig werd aangevraagd. Collega R.A. Valdés Olmos et al. hebben een aantal jaar geleden de SeHCAT test gevalideerd voor patiënten met radiatie enteropathie in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (10). Ook hij is van mening dat dit een zeer waardevolle test is. Hij pleitte voor het beoordelen van de beelden als aanvulling op de kwantificatie om eventuele colonretentie van het radiofamacon als oorzaak van onderschatting van de mate van malabsorptie te identificeren.

SeHCAT test in Nederland

Ik vraag me af waarom SeHCAT in Nederland niet regelmatig meer gebruikt wordt. Het is een logische, eenvoudige en non-invasieve test die veel informatie oplevert. Onbemand door onbekendheid? Aan dat laatste hoop ik nu wat gedaan te hebben. SeHCAT is in elk ziekenhuis met een afdeling nucleaire geneeskunde beschikbaar, en als ze het nog niet doen is het protocol in het St. Antonius Ziekenhuis op te vragen en is de scan op korte termijn eenvoudig te realiseren.

(Dit artikel werd ook gepubliceerd in Magma, het tijdschrift van de Nederlandse Vereniging van Maag-darm-leverartsen, nummer 1, maart 2021, p 7-8. Voor vragen of reacties zie onderstaande e-mail)

j.lavalaye@antoniusziekenhuis.nl ♦

Referenties

1. Procedure Guidelines Nuclear Medicine. Edition 2017. ISBN 978-90-78876-09-0
2. Fani B, Bertani L, Paglianiti I, et al. Pros and Cons of the SeHCAT Test in Bile Acid Diarrhea: A More Appropriate Use of an Old Nuclear Medicine Technique. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018:2097359. doi: 10.1155/2018/2097359
3. M. V. Merrick, M. A. Eastwood, and M. J. Ford, "Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention," *BMJ* 1985;290:665-8
4. Borghede MK, Schlütter JM, Agnholt JS, Christensen LA, Gormsen LC, Dahlerup JF. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholeic acid taurine ((75)SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med*. 2011;22:e137-40. doi: 10.1016/j.ejim.2011.08.013
5. Orekoya O, McLaughlin J, Leitao E, Johns W, Lal S, Paine P. Quantifying bile acid malabsorption helps predict response and tailor sequestrant therapy. *Clin Med (Lond)*. 2015;15:252-7. doi: 10.7861/clinmedicine.15-3-252
6. Multidisciplinaire richtlijn Diagnostiek en behandeling van het prikkelbaredarmsyndroom (PDS) 20011 https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richtlijnen/11-19uit-kpds_Multidisciplinaire_richtlijn_PDS_def.pdf
7. NICE. National Institute for Health and Care Excellence [online]. SeHCAT (Tauroselcholic [75Selenium] acid) for the investigation of bile acid malabsorption (BAM) and measurement of bile acid pool loss. <http://guidance.nice.org.uk/DT/8> (2013)
8. Arasaradnam RP, Cullis J, Nwokolo C, Bardhan K, Williams N. Bile acid malabsorption and SeHCAT: the 'Cinderella' will be going to the Nuclear Medicine Ball! *Nucl Med Commun*. 2012;33:449-51. doi: 10.1097/MNM.0b013e328351d516
9. Baena García A, Partida Palma F, García Martínez S, de Bonilla Candau M, Pajares Vinardell M. 75Se-Homocholeic acid taurine scintigraphy (75SeHCAT®), a standard benchmark test in bile acid malabsorption? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2019;38:305-11. doi: 10.1016/j.rem.2018.12.005
10. Valdés Olmos RA, Taal BG, Hoefnagel CA, Boot H. Sequential 75SeHCAT imaging in addition to the conventional 75SeHCAT test: a necessity. *Eur J Nucl Med*. 1995;22:181-2. doi: 10.1007/BF00838950

Treant Zorggroep

P.L. Jager, MD, PhD, H. Stevens, MD en J. van Dalen, PhD



Figuur 1. Foto recente nieuwe gammacamera in de verbouwde afdeling in Hoogeveen met William Mensen, MBB'er en Piet Jager, nucleair geneeskundige.

De Treant zorggroep bestaat uit het Scheperziekenhuis in Emmen, het Bethesda ziekenhuis in Hoogeveen en het Refaja ziekenhuis in Stadskanaal. Ook de nucleaire geneeskunde heeft zich hieraan aangepast en kent een grote afdeling in Emmen en een kleinere afdeling in Hoogeveen. De nucleair geneeskundigen werken in een groep die naast de Treant ziekenhuizen ook in Isala te Zwolle en Meppel alsmede Hardenberg het vak uitoefent.

Aankankelijk was de nucleaire geneeskunde versnipperd over een aantal partijen. In Hoogeveen werd de afdeling gerund vanuit de

stichting Sazinon (Samenwerkende Ziekenhuizen Noord Nederland waartoe Hoogeveen, Meppel en Hardenberg behoorden). Deze stichting had eigen laboranten in dienst en er werkte van oudsher één nucleair geneeskundige (Jan Doorenspleet). In Emmen was de nucleaire geneeskunde onderdeel van de radiologie. Radioloog Gradus Voskamp was hier van oudsher de enthousiaste nucleaire pionier, maar in 2004 werd het stokje overgedragen aan de nucleair geneeskundigen Jaep de Boer en Henk Stevens, die inmiddels ook werkten in de drie "Sazinon" ziekenhuizen na de pensionering van

Doorenspleet. Dit was ook de periode waarin de vier ziekenhuizen met een gezamenlijke deal hun machinepark gingen vernieuwen. Er werden vier splinternieuwe GE Infinia's aangeschaft waarvan één met CT (Hawkeye 4) voor Emmen. Daarbij werd ook een modern netwerk en GE PACS systeem geïntroduceerd zodat de artsen vanaf elke locatie de andere locaties konden inzien. De eigen verslagen werden door koppelingen zo in alle vier ziekenhuizen toegankelijk. De nucleaire diagnostiek in het Refaja ziekenhuis werd verzorgd vanuit het St. Lucas ziekenhuis in Winschoten door Louke Que.



Figuur 2. De afdeling NG houdt vaak leuke personeelsuitjes, hier een foto van 'eendje rijden' door Drenthe.

De start van de regiomaatschap

In het begin van 2009 zijn de nucleair geneeskundigen Henk Stevens en Jaep de Boer ("Sazinon" en "Scheper") gefuseerd tot één vakgroep met de nucleair geneeskundigen in Isala Zwolle: Ad Oostdijk, Siert Knollema en Anneke Engelage. De gedachte hierachter was dat in een groter geheel meer kwaliteit geboden kon worden, en vooral dat innovaties en de bijbehorende kennis uit het grootste ziekenhuis (Isala Zwolle) konden worden gedeeld en ook in de zuid Drentse regio konden worden

toegepast. Medio 2009 trad nucleair geneeskundige Piet Jager toe tot de groep en in 2014 Hester Arkies. Zo ontstond een van de grootste nucleair geneeskundige groepen in Nederland. In 2020 werd de groep verder uitgebreid met nucleair geneeskundige Brian Vendel.

Fusies

Tussen 2014 en 2018 begon het Drentse ziekenhuislandschap sterk te veranderen. De Treant organisatie werd opgericht als fusiegroep van Bethesda Hoogeveen, Scheper Emmen en Refaja Stadskanaal (naast een groot aantal care instellingen). Isala Zwolle fuseerde met het Diaconessenhuis Meppel. Dit leidde tot meerdere reorganisaties voor de nucleaire laboranten. Langzaam werd nu het einde van het oude Sazinon verband ingeluid, waarbij een aantal Sazinon laboranten vervroegd stopten met werken, een aantal terecht kwamen bij Isala Zwolle/Meppel, en een enkeling bij Treant. De bedrijfsvoering en personele bezetting van de nucleaire afdeling in Hoogeveen werd vanaf 1 januari 2018 door Treant overgenomen van Sazinon. In Emmen was de afdeling vanaf het begin al geïntegreerd in de afdeling radiologie en had men een eigen team MBB'ers die naast radiologisch werk ook het nucleaire werk uitvoerden. Achteraf gezien waren zij hun tijd ver vooruit. Na de fusie werd de nucleaire diagnostiek

van Treant dus in Emmen en Hoogeveen gedaan en daarbij werden de Stadskanaalse patiënten definitief overgenomen van Winschoten en gingen (en gaan nog steeds) naar Hoogeveen of Emmen voor hun nucleaire diagnostiek. Hardenberg is nog steeds een zelfstandig ziekenhuis en wordt qua nucleaire geneeskunde gerund door de laboranten vanuit Isala Zwolle/Meppel. De groep nucleair geneeskundigen verzorgt zo de medische diagnostiek voor zeven ziekenhuizen, die inmiddels drie organisaties beslaat.

Komst PET/CT en cardio-CT in Emmen

Gedurende veel jaren werd de PET-diagnostiek voor alle patiënten uit mid- en zuidoost Drenthe gedaan in Zwolle. Nadat Stadskanaal toetrad tot Treant moesten ook een deel van de Stadskanaalse patiënten de lange reis naar Zwolle (80-100 km!) aangaan voor PET-diagnostiek. Na jarenlange voorbereiding, business cases en vanwege de precare financiën frustrerende besprekingen verkregen de nucleair geneeskundigen met brede steun vanuit de cardiologie en oncologie in 2015 uiteindelijk toch toestemming voor een PET-scanner in Emmen. Het plan was om met deze scanner naast PET ook cardio-CT te introduceren in de Treant regio, aangezien binnen de nucleaire groep vanuit Zwolle hier al in een vroeg stadium veel ervaring mee was



Figuur 3. Foto groot deel van de groep met Chinees buffet op en in de oude gammacamera vlak voordat deze wordt verwijderd.



Figuur 4. De drie locaties van Treant.

opgedaan. De business case was gebaseerd op 450 PET patiënten per jaar maar ook op 100 onderzoeken coronaire CT patiënten. De zeer gedreven groep nucleaire laboranten in Emmen waardeerde dit zeer: een grote nucleaire innovatie naast een grote radiologische innovatie op hun nucleaire afdeling. De verbouwing ten behoeve van de PET scanner (Siemens Biograph mCT) resulteerde in een handige zeer werkzame afdeling, vooral door grote betrokkenheid van de laboranten bij de planning en verbouwing.

Al snel bleek hoe conservatief de business case was geweest want het eerste jaar werden al 800 PET's gedaan en 200 CTA's. Na een geslaagde klinische voorbereiding en introductie van de CT-coronairangiografie in Treant bleek onverwacht de CT scanner in de PET/CT toch minder geschikt te zijn (geen 64 maar 32 slice), en werden na circa twee jaar deze onderzoeken overgezet naar de hiervoor beter toegeruste CT-scanners van de radiologie. Dat had ook voordelen, want er kwam daardoor weer meer scantijd vrij op de PET-scanner. Het aantal verrichtingen op de PET/CT is inmiddels gestaag gestegen tot bijna 2000 FDG-onderzoeken, circa 400

diagnostische CT's en met ongeveer 300 PSMA-PET scans is Treant al enkele jaren een van de koplopers in Nederland.

Recente ontwikkelingen

In 2019 was de gammacamera in Emmen aan vervanging toe en werd een dedicated GE 870DR SPECT/CT machine geplaatst. In 2020 vond ook eindelijk de hoognodige verbouwing

en vernieuwing van de afdeling in Hoogeveen plaats - dit was overigens een van de allereerste nucleaire afdelingen van Nederland-, nadat dit door de fusies en reorganisaties meerdere jaren was uitgesteld. In deze opnieuw mooi verbouwde en ruime afdeling werd eenzelfde scanner als in Emmen geplaatst. Daarmee beschikt de Treant groep nu over state-of-the-art nucleair geneeskundige voorzieningen, met één PET/CT en twee nieuwe SPECT/CT scanners. De fusieperikelen die horen bij de totstandkoming van de Treant zorggroep gingen voorbij aan de nucleaire geneeskunde. De laboranten rouleren over de afdelingen in Hoogeveen en Emmen en zijn daarnaast nog steeds werkzaam op de radiologie. Deze afwisseling wordt door de veertien enthousiaste MBB'ers met specialisatie NG als zeer prettig ervaren. Alle scanners en protocollen zijn gelijk. Het uitstekende secretariaat zit in Emmen en regelt ook de planning voor Hoogeveen. Er is een physician assistant in opleiding. Op de Hoogeveense afdeling heerst



Figuur 5. Kaartje regio klinische fysica.

kleinschalige rust en werkt men zeer zelfstandig. Hier is ook het mammacentrum van Treant gevestigd, zodat sentinel node onderzoeken, I-125 zaadjes en alles wat daarbij komt kijken enkel in Hoogeveen wordt gedaan. In Emmen is wat meer hectiek, de kliniek is veel groter maar ook de nucleaire afdeling is met de PET/CT erbij groter. In Emmen vinden ook de meeste therapieën en voorbereidende gesprekken plaats. De nucleair geneeskundigen rouleren over Zwolle, Meppel, Emmen, Hardenberg en Hoogeveen, maar wel met voorkeurslocaties om te grote versnippering te voorkomen. Meer en meer wordt ook Treant betrokken bij de researchactiviteiten van Isala waar nauw wordt samengewerkt met de klinisch fysici, technisch geneeskundigen en klinici.

Klinische fysica

De klinische fysica ondersteuning in Treant wordt verzorgd vanuit de vakgroep klinische fysica van Isala. De vakgroep levert middels dienstverleningsovereenkomsten

efficiënte en effectieve ondersteuning aan meerdere ziekenhuizen, zoals aangegeven in figuur 5. De klinische fysica heeft zich met deze ondersteuning kunnen ontwikkelen en profileren tot een effectief en efficiënt expertisecentrum. Jorn van Dalen is vanuit de vakgroep het aanspreekpunt voor de nucleaire geneeskunde van Treant. Waar nodig zetten collegae zich in bij specifieke projecten, bijvoorbeeld bij acceptatieprocedures en ook bij de recente verbouwing van de afdeling op locatie Hoogeveen. "Als klinisch fysicus was het geweldig om te zien hoe de afdeling zich heeft ontwikkeld en het was ontzettend mooi en boeiend om bij de verbouwing en de recente aanschaftrajecten betrokken te zijn. De afdeling mag trots zijn op wat zij heeft bereikt!", stelt Jorn van Dalen. "Vanuit de klinische fysica kijken we uit naar toekomstige ontwikkelingen, specifiek ten aanzien van theranostics, die ongetwijfeld ook hun intrede zullen doen in Treant."

p.jager@treant.nl ♦

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

tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**

Waar bent u naar op zoek?

UITGAVEN ABONNEMENT VACATURES NIEUWS AGENDA OPLEIDINGEN ADVERTEREN REDACTIE

Laatste uitgave

Maart 2019

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

lees meer

Abonnement

Inschrijven nieuwsbrief

Uit de oude doos

FOTO ARCHIEF TVNG

Nieuws

WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVNG 24 MEI 2019

NIEUWE BESTUURSAMENSTELLING VAN DE NVNG

Meer nieuws »

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

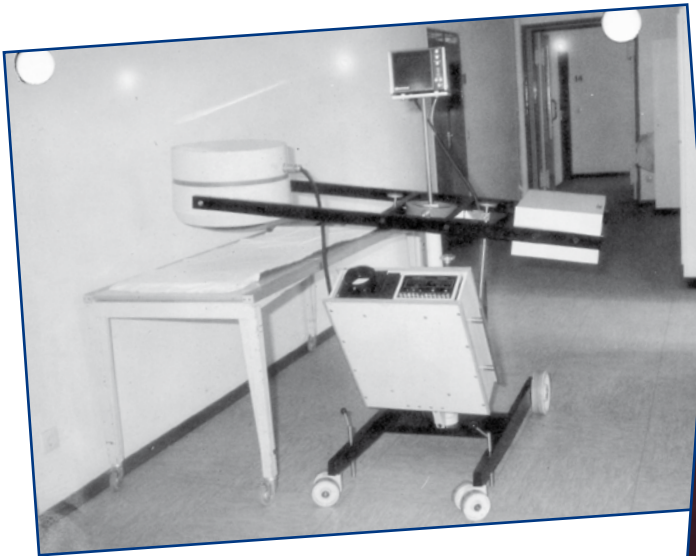
Kleine en toepassingsgerichte apparatuur in de nucleaire geneeskunde

De introductie van de eerste grootveld-gammacamera's vroeg in de jaren zeventig positioneerde de nucleaire geneeskunde in de frontlinie van de beeldvormende diagnostiek wat betreft afbeelding van skelet, longen en lever. Diagnostiek van metastasering zou in de jaren erna worden versterkt met de ontwikkeling van andere grote multifunctionele apparatuur zoals SPECT, PET, SPECT/CT, PET/CT en PET/MRI. Ook de recentelijk geïntroduceerde total-body PET-scanner valt in dezelfde categorie.

Naast deze grote systemen heeft kleinere apparatuur door de jaren heen een belangrijke rol gespeeld in de nucleaire geneeskunde. Voorbeelden hiervan zijn het gebruik van gammaprobes voor radiogeleide chirurgie, mobiele kleine gammacamera's voor hartdiagnostiek of het afbeelden van kleine organen, of kleine apparatuur voor diagnostiek van mammatumoren. Kleine apparatuur is meestal toepassingsgericht geweest. Een enkele keer is een toepassing-

specifieke apparatuur ook groter geweest qua formaat zoals het neuroSPECT systeem in dit overzicht. In de tabel hieronder worden diverse kleine en/of toepassingsgerichte toestellen, ooit in functie in Nederland, in kaart gebracht. Van een aantal wordt aan de hand van beelden specifieke toepassingen geïllustreerd. Voor voorbeelden van kleine toestellen gebruikt vóór deze periode zie Uit de Oude Doos TvNG 2018;40:2118-21.

Apparatuur	Jaar	Soort/Naam	Indicatie	Locatie in Nederland	Firma
Dedicated gamma probe	1975	[¹²⁵ I]-Fibrinogeen uptake test detector	Diep veneuze trombose been	Overall	
Kleine gammacamera	1976	Mobiele porta-gammacamera met detector draaiend om de as	Onderzoek hart en schildklier	Academisch Ziekenhuis Utrecht	Nuclear Data
Dedicated gamma probe	1982	[^{99m} Tc]Tc-Plasmine uptake test detector	Diep veneuze trombose been	Overall	Novo
Kleine gammacamera	1983	Mobiele gammacamera hart-onderzoek	Gebruik op de coronaire eenheid	Academisch Ziekenhuis Utrecht	Siemens
neuro-SPECT	1991	Dedicated SPECT SME 810X	SPECT hersenen	Academisch Medisch Centrum Amsterdam	Strichman Medical Equipment
Gammaprobe	1992	Draagbare gamma-detector	Schildwachtklieeronderzoek	Overall	NeoProbe, Europrobe
Vaste laparoscopische gammaprobe	1999	Draagbare gamma-detector	Laparoscopisch schildwachtklieeronderzoek	VU ziekenhuis, AvL	Europrobe
Kleine gammacamera	2002	Draagbare gammacamera eZ-Scope	Schildwachtklieeronderzoek	AvL	Anzai Medical
Kleine gammacamera met ondersteuning	2005	Mobiele gammacamera Sentinella	Schildwachtklieeronderzoek	AvL	Oncovision
Mamma-specifieke PET camera	2008	Dedicated MAMMI-PET	Mammaonderzoek	AvL	Oncovision
Enkelkops mammoscintigraaf	2010	Dilon 6800 Gamma Camera	Detectie & Biopsie Mammalaesies	Alrijne Leiderdorp St. Antonius Nieuwegein	Dilon
Flexibele laparoscopische gammaprobe	2017	Drop-In gammaprobe voor robot-assisted chirurgie	Laparoscopisch schildwachtklieeronderzoek	LUMC/AvL	
Dubbelkops mammoscintigraaf	2019	GE Discovery NM750b	Detectie & Biopsie Mammalaesies	Alrijne Leiderdorp	General Electric



Kleine apparatuur in het voormalige Academisch Ziekenhuis Utrecht (AZU). Links, mobiele porta-gammacamera met detector draaiend om de as geïntroduceerd door Nuclear Data in 1976 voor onderzoek van hart, schildklier en familiäre chemodectomen. Rechts, mobiele gammacamera voor hartonderzoek en gebruik op de cardiologie afdeling van het AZU, geïntroduceerd omstreeks 1983 in het kader van een ontwikkelingsproject onder leiding van klinisch fysisch Oane Hoekstra (in beeld). Deze Siemens *Small Area Mobile Gamma Camera* werd gedurende een jaar getest en gefinancierd door het Interuniversitair Cardiologisch Instituut via de Hartstichting. Na dat jaar werden er nog zes soortgelijke camera's voor CCU-units van andere Nederlandse universitaire klinieken in gebruik genomen.

Eerste gammaprobes voor schildwachtklieronderzoek in Nederland. Hoewel geïntroduceerd eind jaren tachtig van vorige eeuw is het gebruik van draagbare gammadetectors in de operatiekamer pas begin jaren negentig in een stroomversnelling geraakt. Dit naar aanleiding van de introductie van de schildwachtklierprocedure in Nederland. Gebruiker van het eerste uur prof. dr. Omgo Nieweg hierover: "De introductie van de *gamma ray detection probe* bij schildwachtklierbiopsie vergemakkelijkte de procedure, met name als het afferente blauwe lymfevat lastig te vinden was. Deze vondst is ten onrechte toegeschreven aan de Amerikaanse chirurg David N. Krag, ook door hemzelf. Feit is echter dat Donald M. Morton, die het schildwachtklierconcept ontwikkelde, ook de probe introduceerde. Krag was in die tijd fellow bij Morton en was wel de eerste die dit publiceerde. De Care Wise C-Trak en de hier links boven afgebeelde Neoprobe waren de eerste modellen. De Europrobe (rechts boven) kwam wat later. Het mooie van de Neoprobe was dat de collimator verwijderd kon worden, hetgeen de sensitiviteit sterk verhoogde en het vinden van schildwachtklieren met weinig radiofarmacon vergemakkelijkte. Het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis had 'toevallig' een Neoprobe die tevergeefs was uitgeprobeerd voor het opsporen van coloncarcinoommetastasen met radioactief CEA. Dit verschaftte het instituut een vliegende start bij de introductie van de schildwachtklier in Europa".





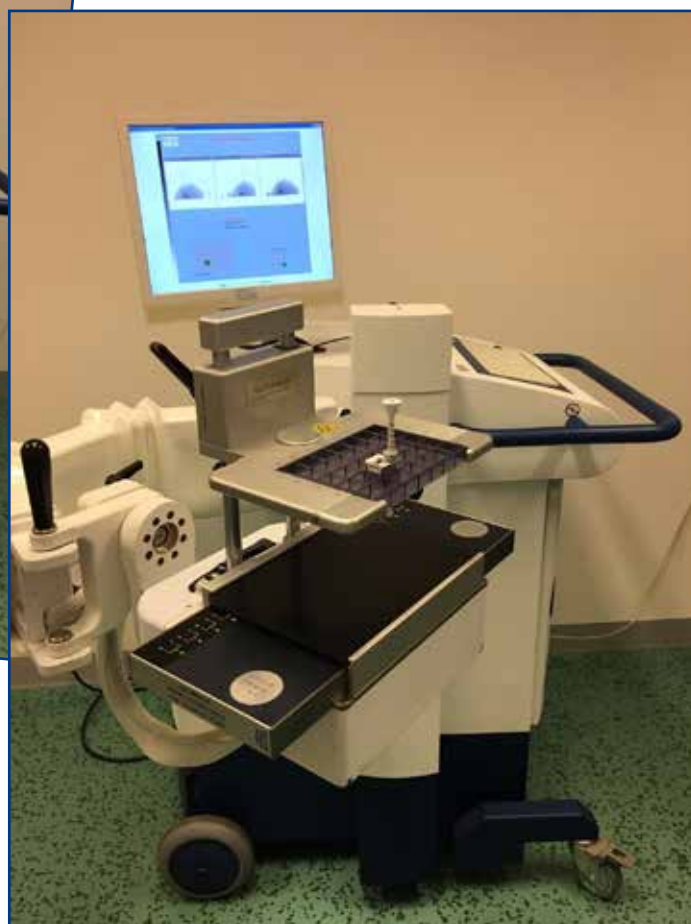
Het hierboven getoonde neuro-SPECT systeem werd ontwikkeld in Harvard in de jaren tachtig van de vorige eeuw en daarna op de markt gebracht door Strichman Medical Equipment. In Nederland werd dit neuro-SPECT systeem begin jaren negentig geïnstalleerd in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. Het systeem, voorzien van 12 individuele detectoren, elk voorzien van een focuserende collimator, werd specifiek ontwikkeld en gebruikt voor hoge-resolutie SPECT-afbeelding van de hersenen. Nucleair geneeskundige prof. dr. Jan Booij hierover: "Het systeem is door middel van een NWO-grant aangeschaft, en meer dan 20 jaar gebruikt voor zowel research doeleinden als in de routinezorg. Het systeem had een prima spatiële resolutie en efficiency. Het was een tomografisch systeem, wat het uniek maakte t.o.v. standaard SPECT camera's. Tijdens het scannen moest je altijd goed opletten dat je de patiënt of gezonde vrijwilliger adequaat positioneerde met haar of zijn goed hoofd in de camera, zodat je alle hersengebieden in beeld bracht die je in beeld wou krijgen. Het was een feest om met dit systeem te werken. De bouw was zo eenvoudig dat onze technici vaak zelf in staat waren om onderdelen zelf te vervangen. Dit deed me vaak denken aan mijn eerste auto, een Citroën 2CV ("lelijk eendje"), want daar kon je zelf ook lekker aan sleutelen. Ook kon je eenvoudig het front van de camera openen, waardoor je kon kijken hoe de detectoren bewogen tijdens een acquisitie. Menig student heeft met interesse staan kijken tijdens een acquisitie terwijl het front open stond. Met pijn in het hart hebben we een aantal jaar geleden het systeem moeten ontmantelen, deels omdat het aan het eind van het latijn was, maar ook omdat er geen reserveonderdelen meer waren te krijgen. Gelukkig hebben we het systeem kunnen vervangen door een moderner neuro-SPECT systeem (InSPira), wederom met financiële hulp van NWO".



In de schaduw van de draagbare gammadetectors werden in de eerste jaren van dit millennium diverse modellen van draagbare gammacamera's geïntroduceerd. Boven, de modellen eZ-Scope (midden) en MiniCam (rechts) in Nederland beschikbaar in 2002. Onder, de gammacamera Sentinella (links), het eerste mobiele systeem met ondersteuning hetgeen beeldvorming in de operatiekamer vanaf 2005 (rechts) faciliteerde met name voor schildklierbiopsie in hoofd/hals en pelvis. De meest recente versies van de Sentinella zijn voorzien van een optische camera ter ondersteuning van de gammacamera en worden intensief gebruikt met name in Spanje en diverse Latijns-Amerikaanse landen.



Kleine PET camera (Mammi-PET) voor beeldvorming van de mamma in buikligging (boven). Het eerste prototype van dit systeem werd geïnstalleerd in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis te Amsterdam in 2008. Onder, promovenda Suzana Teixeira (tegenwoordig radioloog in opleiding in het ErasmusMC) bezig met de acquisitie van een studie met de definitieve versie van deze mamma-specifieke PET camera in 2013. Dit toepassingsgerichte toestel zou succesvol worden in diverse mammagespecialiseerde centra in Spanje, Latijns-Amerika en de Verenigde Staten.



Enkelkops mammoscintigraaf in gebruik sinds 2010 in het Alrijne ziekenhuis te Leiderdorp. Rechts, het systeem voorzien van specifieke apparatuur voor het verrichten van biopsie van mammalaesies met behulp van [^{99m}Tc]Tc-MIBI. Nucleair geneeskundige dr. Lenka Pereira Arias-Bouda hierover: "Mede door de goede samenwerking met de radiologen is in 2010 in het Alrijne ziekenhuis de enkelkops mammoscintigraaf (Dilon 6800) aangeschaft. Sindsdien heeft de mammoscintigrafie, of *molecular breast imaging* (MBI), een vaste plek verworven in het diagnostische traject tot volle tevredenheid van zowel aanvragers als radiologen. De modaliteit wordt veelal in plaats van MRI ingezet, met name gericht op lokale pre-operatieve staging en *problem solving*. Jaarlijks worden er ca. 400-500 MBI-onderzoeken verricht. Het mooie van deze techniek is dat je ook in staat bent om weefsel te verkrijgen voor histopathologisch onderzoek, puur op geleide van de functionele beelden; dit is belangrijk aangezien er geregeld verdachte bevindingen worden gedaan die radiologisch occult zijn. Door de aanschaf van de mamma-specifieke dubbelkops gammacamera van GE in 2019 konden we de toe te dienen activiteit, en daarmee de stralenbelasting voor de patiënt, halveren, waardoor de techniek ook interessant werd voor screening van high-risk patiënten. De enkelkops mammoscintigraaf wordt momenteel nog ingezet voor MBI-geleide vacuümbiopsiën en inmiddels ook voor MBI-geleide plaatsing van I-125 zaadjes voor pre-operatieve lokalisatie van niet-palpabele/occulte laesies, indien er aanwijzingen zijn voor migratie van de biopsiemarker".



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

Contact

info@for-med.nl | www.for-med.nl





UITGEVERIJ
KLOOSTERHOF

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
dr. R.A. Valdés Olmos
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie

dr. J.J.M. Balink
drs. B. Bosveld
drs. J. Emmering
prof. 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 597152
E: anuska@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

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

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Annemieke Peeters

Abonnementen

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

Versijningsdata, jaargang 43

Nummer 3: 22 september 2021
Nummer 4: 22 december 2021

Versijningsdata, jaargang 44

Nummer 1: 23 maart 2022
Nummer 2: 23 juni 2022

Aanleveren kopij, jaargang 43

Nummer 3: 1 juli 2021
Nummer 4: 1 oktober 2021

Aanleveren kopij, jaargang 44

Nummer 1: 1 januari 2022
Nummer 2: 1 april 2022

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

2021

EMIM 2021 - 16th European Molecular Imaging Meeting

24 - 27 August, 2021, Göttingen, Germany, <https://e-smi.eu/meetings/emim/emim-2021/>

PILM 2021, 8th International Workshop on PET in Lymphoma and Myeloma

11 - 13 September, 2021, Virtual Meeting, <https://www.lymphomapet.com>

Total Body PET 2021 Conference

25 - 27 September, 2021, online meeting, Edinburgh, Scotland, <https://totalbodypet2021.org/>

EANM 2021 - 34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

20 - 23 October, 2021, online congress, <https://eanm21.eanm.org>

8th Trends in Head & Neck Oncology

11 - 13 November, 2021, Novotel Amsterdam, The Netherlands and Online. <https://www.thno2021.org/>

NVNG Wetenschappelijke najaarsbijeenkomst

26 November, 2021. Verdere informatie volgt, <https://www.nvng.nl/agenda/nvng-wetenschappelijke-najaarsbijeenkomst-0>

RSNA 2021 - Radiological Society of North America, Annual Meeting

28 November - 2 December, 2021, McCormick Place, Chicago, USA. <https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings>

2022

EANM Focus 4 - Molecular Imaging and Therapy in Haematological Tumours

3 - 5 February, 2022, Hotel Meliá Sevilla, Seville, Spain, <https://focusmeeting.eanm.org>

WFNMB 2022 - 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

7 - 11 September, 2022, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, <http://www2.c-linkage.co.jp/wfnmb2022/>

EANM 2022, 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

15 - 19 October, 2022, Barcelona, Spain, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terecht komen.

Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten.

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

Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten 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® (radium-223), 04/2020.

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

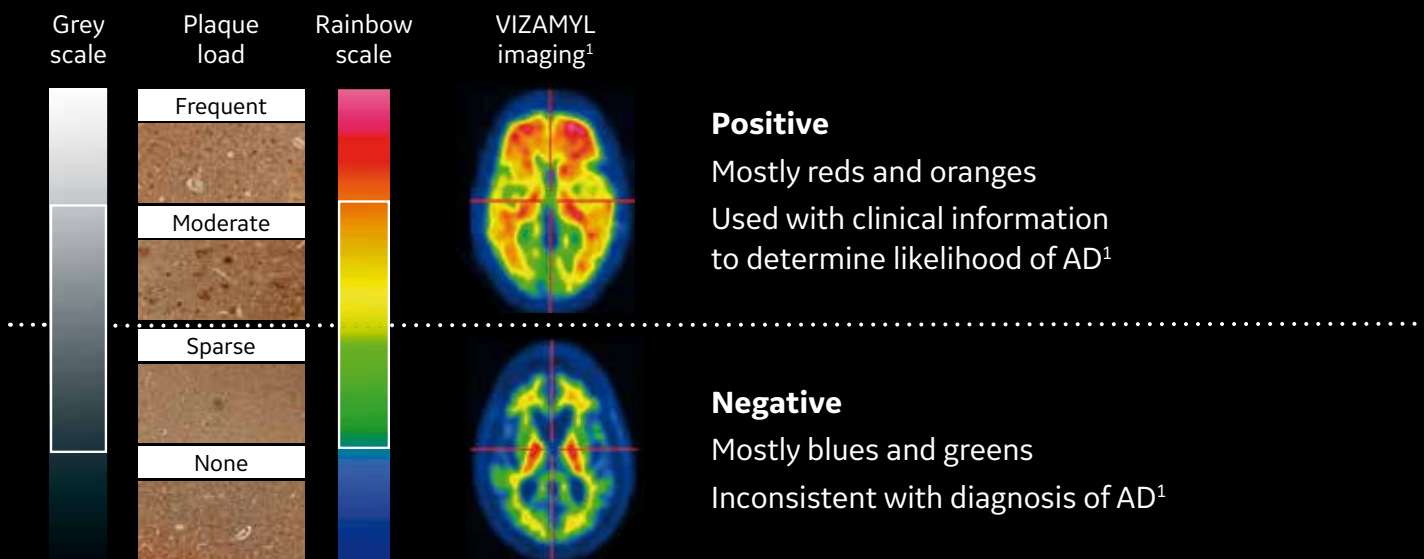
Sensitivity: 91%

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), January 2020.
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

05-2020 JB55523NL(1)/OS THE NETHERLANDS

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