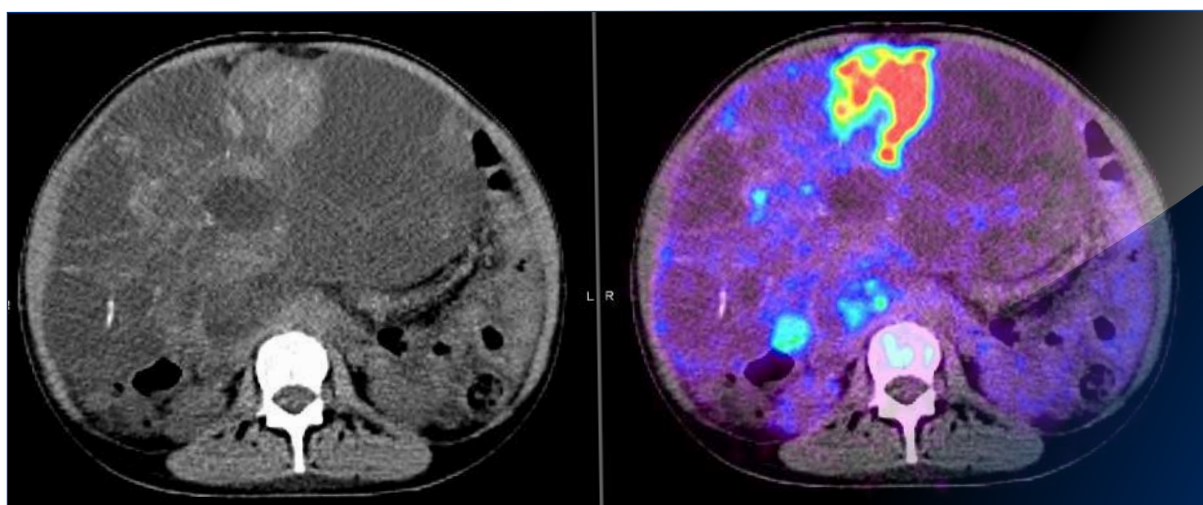


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



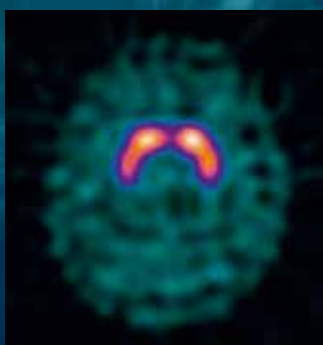
CAIX gerichte oncologische beeldvorming en therapie

**PET/CT met [^{68}Ga]PSMA vs [^{18}F]FDG voor therapierespons
op [^{177}Lu]PSMA**

NWO-VENI laureaten Sanne van Lith en Anne Pees in de kijker

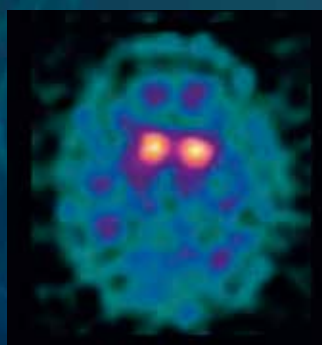
DATA-POWERED DETECTION

For a Diagnosis You Can Count On



NORMAL SCAN

No evidence of striatal neurodegeneration



ABNORMAL SCAN

Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK

DaTSCAN™

IOFLUPANE (¹²³I)

Trusted Imaging with DaTSCAN
Powered by DaTQUANT



DaTQUANT™

DATA-DRIVEN ASSESSMENT

VERKORTE BIJSLUITER DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie

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

PRESENTATIE Flacon met enkelvoudige dosis van 185 MBq of 370 MBq joflupaan (¹²³I) op referentietijd.
INDICATIES Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. DaTSCAN wordt toegepast voor het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum: - Bij volwassen patiënten met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, bijvoorbeeld patiënten met de eerste symptomen, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. - Als hulpmiddel bij volwassen patiënten bij het differentiëren van waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson.
DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende schildklier-blokkerende behandeling krijgen voor de injectie om de opname door de schildklier van radioactief jodium te beperken, bijvoorbeeld door orale inname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële onderzoeken gedaan bij patiënten met significante nier- of leverfunctiestoornis; er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van DaTSCAN bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld; er zijn geen gegevens beschikbaar. DaTSCAN dient onverdund en intraveneus te worden toegediend. Om de mogelijkheid van het optreden van pijn op de plaats van injectie tijdens de toediening te verminderen, wordt aanbevolen langzaam te injecteren (niet minder dan 15 tot 20 seconden) via een ader in de arm. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur na de injectie.
CONTRA-INDICATIES Zwangerschap en overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK De patiënt dient voor en na het onderzoek voldoende gehydrateerd te zijn en aangespoord te worden om zo vaak mogelijk de blaas te ledigen gedurende de eerste 48 uur na het onderzoek om de stralings-blootstelling te verminderen. Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en, indien nodig, intraveneuze behandeling te worden gestart. Reanimatiegeneesmiddelen en uitrusting (bijv. endotracheale buis en ventilator) dienen snel beschikbaar te zijn. Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling worden gerechtvaardigd op basis van waarschijnlijk voordeel. De toedienende activiteit moet dusdanig zijn dat de resulterende dosis zo laag is als redelijkerwijs mogelijk is waarbij de benodigde diagnostische resultaten in het oog worden gehouden. Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met patiënten met een aanzienlijk verminderde nier- of leverfunctie. Vanwege het ontbreken van data wordt DaTSCAN niet aanbevolen voor patiënten met een matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Dit geneesmiddel bevat 39,5 g/l (5% volume) ethanol (alcohol), tot maximaal 197 mg per dosis, equivalent aan 5 ml bier of 2 ml wijn. Schadelijk voor alcoholisten. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij risicogroepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie.
Interpretatie van DaTSCAN-beelden: DaTSCAN-beelden worden visueel geïnterpreteerd op basis van het uiterlijk van de striata. Als aanvulling kan visuele interpretatie worden ondersteund door semi-kwantitatieve beoordeling met behulp van CE-gemarkeerde software, waarbij de volgende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het gebruik van semi-kwantitatieve methoden: - Semi-kwantificering mag alleen worden gebruikt als aanvulling op visuele beoordeling; - Er mag geen software met CE-markering worden gebruikt; - Gebruikers moeten door de fabrikant worden getraind in het gebruik van software met

CE-markering en de EANM-praktijkrichtlijnen volgen voor beeldacquisitie, reconstructie en beoordeling;

- Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens de semi-kwantitatieve analyse uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, inclusief kwaliteitscontroles voor het kwantificeringsproces.

INTERACTIES Joflupaan bindt aan de dopamine transporter. Geneesmiddelen die met een hoge affiniteit binden aan de dopamine transporter kunnen daardoor een DaTSCAN diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, bupropion, cocaïne, codeïne, dexamfetamine, methylfenidaat, modafinil en fentermine. Serotonine-heropname-remmers zoals sertraline kunnen de binding van joflupaan aan de dopamine transporter verhogen of verlagen. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, bupropion, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol en selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de postsynaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. Pergolide is een van de geneesmiddelen waarvan met dierstudies is aangetoond dat ze de DaTSCAN beeldvorming niet beïnvloeden.

VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING Gecontraïndiceerd bij zwangerschap. Waar het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag te worden gedaan naar een eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken, terwijl een bevredigende beeldvorming wordt bereikt. Men dient te overwegen of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen. Indien men ervan uitgaat dat toediening noodzakelijk is, dient het geven van borstvoeding gedurende 3 dagen onderbroken en door flesvoeding vervangen te worden.

BIJWERKINGEN De volgende bijwerkingen worden voor DaTSCAN erkend: Bijwerking die vaak voorkomt is hoofdpijn. Bijwerkingen die soms voorkomen zijn vertigo, verhoogde eetlust, duizeligheid, fornicatie (paresthesie), dysgeusie, misselijkheid, droge mond en pijn op de injectieplaats (intense pijn of brandend gevoel na toediening in kleine aderen). Overgevoeligheid komt voor met een onbekende frequentie, evenals erythema, pruritus, uitslag, urticaria, hyperhidrose, kortademigheid, braken, gedaalde bloeddruk en warm voelen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis (ED) als gevolg van de toediening van 185 MBq DaTSCAN-injectie is 4,63 mSv (voor een individu van 70 kg). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, NL-5612 AP Eindhoven, Nederland. **AFLEVER-STATUS** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 (2,5 ml), EU/1/00/135/002 (5 ml). **DATUM** SPC gedateerd 6 mei 2024; verkorte bijsluiters gedateerd 18 juni 2024

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@gehealthcare.com of Tel. (+31) 040 2991000.

© 2024 GE HealthCare.

DaTQUANT and DaTSCAN are trademarks of GE HealthCare.

GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

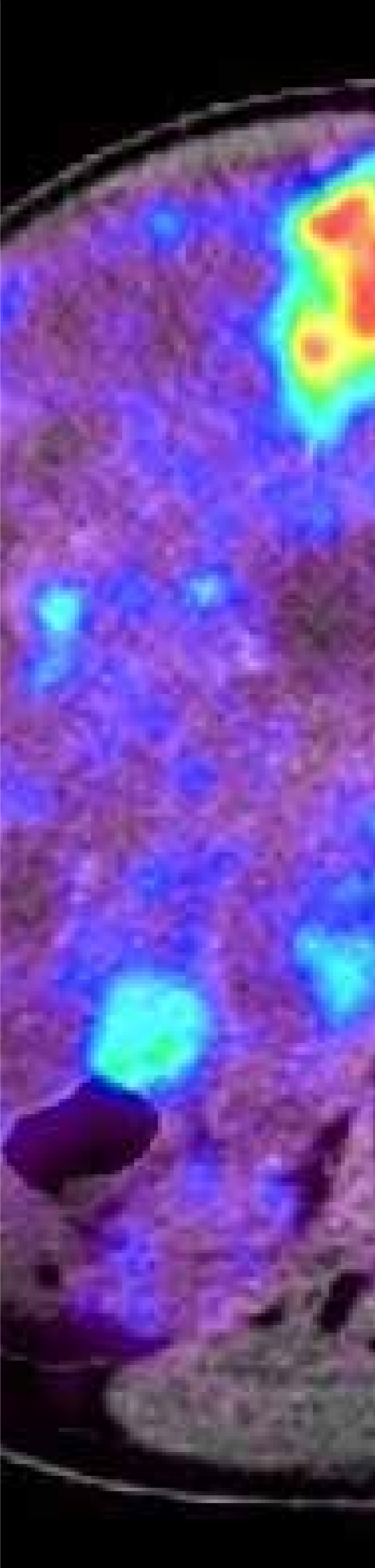
GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP Eindhoven, www.gehealthcare.com

06-2024 JB00388NL/OS THE NETHERLANDS

Scan the QR code to register for access to our educational webinar platform



<https://bitly.ws/3dggkS>



INHOUD

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Bepaling therapierespons op [¹⁷⁷Lu]PSMA door meting van Tumour Lesion Burden op de [¹⁸F]FDG PET/CT en de [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom

P. Nooitgedacht; A. van den Berk; J. Esser; C. Bramer-Moorman; P. van Horssen; L. Andrews; P. Pasker-de Jong; J. van Dodewaard-de Jong; J. de Klerk

3357

BESCHOUWING

Carbonic anhydrase IX (CAIX) gerichte oncologische beeldvorming en therapie: naar de nier en verder

D. Wyndaele

3364

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Het ontketenen van het succes van FAP gerichte radionuclidetherapie bij pancreascarcinoom

S. van Lith

3370

BESCHOUWING

[¹⁸F]flurpiridaz: ervaringen in de klinische praktijk

M. Hol; A. Braat; D. Wyndaele

3372

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Race against the clock

A. Pees

3380

CWO VOORJAARSSYMPOSIUM 2024

FAPI, Where do we stand?

3382

MEETING

The rapidly evolving field of nuclear medicine

M. Kooijman

3387

PROEFSCHRIFT

Advancements of Interventional oncology treatments for early stage hepatocellular carcinoma

P. Hendriks

3394

RICHTLIJNBESPREKING

¹⁷⁷Lutetium-PSMA: verschillende tinten grijs

D. Wyndaele; D. Oprea-Lager; W. Oyen

3399

KENNISAGENDA

Kennisagenda nucleaire geneeskunde 2024-2028

3402

UIT DE OUDE DOOS

Leerboeken nucleaire geneeskunde door de jaren heen

3405

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3424

Minder kan ook meer zijn

De ontwikkeling van precisiegeneeskunde is gepaard gegaan met een gepersonaliseerde aanpak van diagnostiek en behandeling. Met name in de oncologie is precisiegeneeskunde in de laatste decennia in een stroomversnelling geraakt. Dankzij nieuwe toepassingen van specifieke algoritmen zoals bijvoorbeeld bij genetica en data-analyse, kan een computer het DNA afkomstig uit de kankercellen van patiënten analyseren in het licht van duizenden genvarianties, honderden kankermedicijnen en talloze medicijncombinaties. Doel is om beter te kunnen bepalen welke systemische behandeling in staat is om specifieke maligne tumorcellen het best te kunnen bestrijden. Dit kan immunotherapie, chemotherapie, hormoontherapie of andere medicijnen betreffen. Precisiegeneeskunde betekent in veel gevallen dat, met minder belasting voor patiënten, er meer kan worden bereikt.

In de context van precisiegeneeskunde is de rol van hybride beeldvorming (PET/CT en in mindere mate PET/MRI) waardevol. Niet alleen voor diagnostiek en staging, maar ook voor het monitoren van therapierespons. Behalve op hybride apparatuur steunt deze bijdrage ook op de toepassing van nieuwe radiotracers. Naast FDG hebben PSMA liganden de rol van nucleaire geneeskunde de laatste jaren versterkt, en zoals de recente wetenschappelijke vergadering van de NVNG liet zien, wordt momenteel ook FAPI gevalideerd als een PET tracer van brede toepassing voor diverse doeleinden.

Precisiegeneeskunde betekent ook de-escalatie. Met name in chirurgische behandelingen wordt deze aanpak steeds meer toegepast. Een tendens die in het laatste decennium van de vorige eeuw met de introductie van de schildwachtlierprocedure begon, met als resultaat een geleidelijke vervanging van radicale lymfeklierdissecties. Essentiële component van deze verandering was en is de rol van nucleaire geneeskunde in het preoperatief in kaart brengen van individuele lymfedrainage patronen en de intra-operatieve lokalisatie van radioactieve schildwachtklieren. In Nederland resulteerde deze gepersonaliseerde aanpak in een stijging van het aantal schildwachtklierbiopsieën zonder latere completering van axillaire lymfeklierdissecties van 11% in 2006 naar 94% in 2016, bij patiënten met mammacarcinoom zonder klinisch aangedane lymfeklieren en behandeld met neoadjuvant systemische therapie (1). Maar ook in patiënten met positieve axillaire klieren die werden behandeld met neoadjuvante systemische therapie vond men een reductie in het percentage okselkliertoiletten van 99% in 2006 tot 53% in 2016.

De tendens tot de-escalatie in behandeling gesteund door neoadjuvante systemische therapie en precisiechirurgie of radiotherapie is ook overgewaaid naar andere maligne tumoren. In deze paradigmaverschuiving speelt de hybride beeldvorming door nucleaire geneeskunde een belangrijke rol als routekaart. Hetzij voor therapierespons, diagnostiek of theranostiek, hetzij voor geleiding van interventies. Nucleaire geneeskunde kan significant bijdragen aan het minder-doen-voor-meer-resultaat dat de precisiegeneeskunde voor ogen heeft.

Het adagium 'minder-is-meer', is soms ook van toepassing op de samenstelling van het TvNG. Doorgaans ambieert de redactie echter meer, als het gaat om de publicatie van relevante stukken. Zoals in de huidige uitgave van het tijdschrift. In een oorspronkelijk artikel vergelijken Philippine Nooitgedacht et al. PET/CT met [⁶⁸Ga]PSMA en [¹⁸F]FDG voor de bepaling van respons op [¹⁷⁷Lu]PSMA. Vervolgens bespreekt Dirk Wyndaele de komst van koolzuuranhydrase IX (CAIX)-targeting in een review, met achtergrondinformatie over de CAIX-gerichte eigenschappen van girentuximab en klinische onderzoeken die deze stof gebruiken voor theranostiek bij niet-nierkanker. Kortgeleden heeft de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO), de VENI-financiering voor 2024 toegewezen aan veelbelovende onderzoekers uit de volle breedte van de wetenschap; steunend op onderzoek met betrekking tot nucleaire geneeskunde behoren Sanne van Lith en Anne Pees tot de lijst van laureaten en beiden worden in deze editie geïnterviewd voor de rubriek Onderzoeker in de Kijker. Op basis van ervaringen van de klinische praktijk bespreken Marjolein Hol et al. [¹⁸F]fluripidaz als een nieuwe PET-tracer voor de diagnostiek naar

coronair lijden en myocardiale ischemie. In dit tijdschrift vindt u verder verslagen van de wetenschappelijke vergadering van de NVNG die werd gehouden op 21 juni jl. in Utrecht met FAPI als hoofdthema, en van het symposium georganiseerd op 28 juni jl. in Utrecht door het Centre for Future Affordable Sustainable Therapies Development (FAST) betreffende ontwikkelingen van het ecosysteem nucleaire geneeskunde. Verder, bespreken Dirk Wyndaele et al. het gebruik van [^{177}Lu]PSMA bij gemetastaseerd castratieresistent prostaatkanker. Na een bericht over de recente publicatie van de kennisagenda van de NVNG en de opgestelde top-10 van meest relevante en urgente onderzoeksvragen voor de periode 2024-2028, volgt een samenvatting van het proefschrift van Pim Hendriks die op 5 september jl. in Leiden promoveerde. Tot slot een nieuwe "Uit de Oude Doos", dit keer met als thema leerboeken nucleaire geneeskunde van weleer. Soms is meer ook gewoon meer.

Renato Valdés Olmos & Ben Bulten

Referenties

1. Simons JM, Koppert LB, Luiten EJT et al. De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: a Dutch population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180:725-33

Coverfoto bijschrift:

CT en PET/CT tonend abdominale massa met intense opname van [^{89}Zr]Zr-girentuximab bij patiënt met colorectaal carcinoom. Beelden komen uit het artikel "Carbonic anhydrase IX (CAIX) gerichte oncologische beeldvorming en therapie: naar de nier en verder" van D.N.J. Wyndaele.





for-med.nl
customized medical accessories



Bepaling therapierespons op [¹⁷⁷Lu]PSMA door meting van Tumour Lesion Burden op de [¹⁸F]FDG PET/CT en de [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom

P.M. Nooitgedacht, MBB¹; A.M. van den Berk, MBB¹; J.P. Esser, MD¹; C.G.H. Bramer-Moorman, MSc²; P. van Horssen, PhD¹; L.M. Andrews, PhD³; P.C.M. Pasker-de Jong, PhD⁴; J.M. van Dodewaard-de Jong, MD, PhD²; J.M.H. de Klerk, MD, PhD¹

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Oncology ³Radiopharmacy and ⁴Epidemiology, Meander Medical Center, Amersfoort

Abstract

Introduction

Prostate cancer is the most common malignancy in men. One therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer is radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu]PSMA. This study evaluated the prognostic value of Tumour Lesion Burden (TLB) measured via [¹⁸F]FDG PET/CT and [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT by relating it to Prostate Specific Antigen (PSA) response and time to PSA progression.

Methods

A retrospective quantitative study was conducted. TLB was measured on [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT and [¹⁸F]FDG PET/CT scans made before [¹⁷⁷Lu]PSMA therapy. PSA values were collected for all included patients. Data were analysed using SPSS with logistic regression analysis, Kaplan-Meier survival analysis, and Cox regression analysis.

Results

A PSA response (50% decline) was found in 38,7 % of patients. No significant relationship between TLB values measured with [¹⁸F]FDG PET/CT and [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT and PSA response ($P=0.6$ and $P=0.2$) was found. A higher

categorical TLB on [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT was associated with a longer time to PSA progression (log-rank $P=0.01$). The categorical TLB measured with [¹⁸F]FDG PET/CT was not associated with PSA progression (log-rank $P=0.65$).

Conclusion

No relationship was found between TLB, measured by both scans, and PSA response. Although no linear relationship was established between TLB and time to PSA progression, the categorical TLB measured with [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT showed a relationship with time to PSA progression. The results suggest that TLB measured by [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT could be valuable for predicting time to PSA progression, aiding in refining patient selection.

Inleiding

Prostaatkanker is wereldwijd de meest voorkomende maligniteit bij mannen, met een aanzienlijke impact op de gezondheid en levenskwaliteit van getroffen individuen (1). Jaarlijks krijgen ongeveer 14.000 mannen deze diagnose. Patiënten met hormoonresistent gemetastaseerd prostaatkanker (metastatic castration

resistant prostate cancer (mCRPC)) waarbij tweedelijns hormonale behandeling (ARTA, zoals enzalutamide en abiraterone) en chemotherapie niet meer werkzaam is kunnen in aanmerking komen voor radionuclidentherapie. Een van deze therapieën is de behandeling met lutetium-PSMA. Lutetium-177 is een radionuclide dat naast gammastraling (te gebruiken voor beeldvorming) ook therapeutische bètastraling uitzendt. Lutetium-177 wordt gelabeld aan Prostaat Specifiek Membraan Antigen (PSMA) ([¹⁷⁷Lu]PSMA). Die hecht zich specifiek aan receptoren op de prostaatkankercellen. Hierdoor treedt een zeer selectieve inwendige bestraling op (2). In de VISION studie werd aangetoond dat [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie de progressievrije en algehele overleving verlengt, met een betere kwaliteit van leven (3). In veel onderzoeken wordt gebruik gemaakt van meerdere meetinstrumenten om de therapierespons van [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie te meten. Zo wordt gekeken naar overleving, beeldvormingsresultaten en kwaliteit van leven, maar ook de PSA waarde in het bloed is een methode om de therapierespons te meten. Uit eerder onderzoek bleek dat na de voltooiing van alle behandelcycli bij 43% van de patiënten een daling van 50% of meer in PSA waarde werd waargenomen (4).

Sadaghandi toonde in een systemic review dat iedere PSA daling van meer dan 50% een overlevingswinst aantoonde (5).

[¹⁷⁷Lu]PSMA therapie laat veelbelovende resultaten zien bij mannen met gevorderde prostaatkanker, toch blijft de voorspelling van de individuele therapierespons een uitdaging (6). In het onderzoek van Emmett et al (7) werd het verband tussen PSMA-expressie en de therapierespons onderzocht. De PSMA-expressie werd gemeten in Standard Uptake Value (SUV-waarde) op de [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT scans. Er bleek een sterke relatie te bestaan tussen de maximale PSMA-expressie en de kans op PSA respons, gemeten als 30% daling in PSA waarde na [¹⁷⁷Lu]PSMA (6). In het Meander Medisch Centrum (Meander) worden momenteel standaard twee verschillende PET/CT scans uitgevoerd voorafgaand aan [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie: een [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT en een fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG) PET/CT. Het uitvoeren van deze PET/CT scans heeft als doel te onderzoeken of de beeldvormingsresultaten van deze scans kunnen bijdragen aan een meer nauwkeurige voorspelling van de therapierespons. De achterliggende gedachte hierbij is dat wanneer uitzaaiingen wel FDG opnemen maar geen of nauwelijks PSMA deze patiënten minder of niet goed gaan reageren op de behandelingen. In Australië wordt standaard een [¹⁸F]FDG PET/CT en een [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT vervaardigd (8). Een van de manieren om te onderzoeken hoeveel FDG en PSMA een tumor opneemt is door op beide PET/CT scans het Tumour Lesion Burden (TLB) te bepalen. De TLB is de hoeveelheid activiteit die de primaire tumor en metastasen samen opnemen en wordt uitgedrukt in SUV•cm³. Het doel van dit onderzoek is om inzicht te krijgen of het vooraf bepaalde TLB gemeten met een [¹⁸F]FDG PET/CT en een [⁶⁸Ga]PSMA

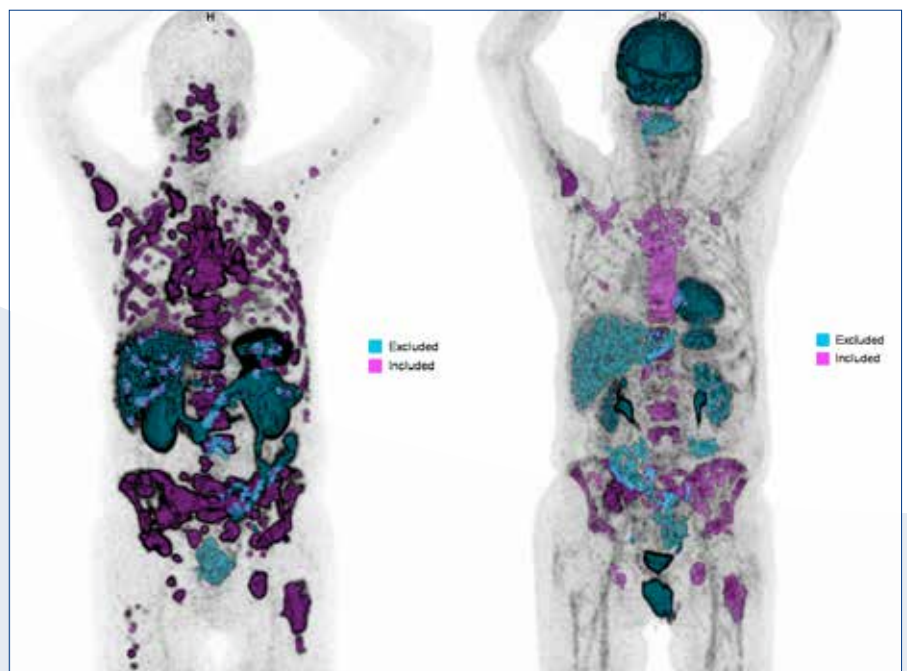
PET/CT een voorspellende waarde heeft op de PSA respons. Op deze manier kan aangetoond worden of meer opname van het radiofarmacon in de metastasen, gemeten als TLB, een betere therapierespons geeft. De meerwaarde van zowel de [¹⁸F]FDG PET/CT en de [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT voorafgaand aan de [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie wordt zo ook duidelijk.

Methoden

In het Meander is in november 2021 gestart met het geven van [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie. In dit onderzoek werden data verzameld van patiënten met gemetastaseerd castratie-refractair prostaatcarcinoom die tussen november 2021 en februari 2024 minimaal 1 keer [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie hebben ontvangen in het Meander. Alle patiënten hadden een histopathologisch bewezen prostaatcarcinoom. De onderzoekspopulatie bevatte 31 mannelijke patiënten. Voorafgaand aan de therapie is toestemming verkregen voor het gebruik van de gegevens voor

wetenschappelijk onderzoek middels written informed consent.

Bij nieuwe patiënten werden steeds zowel een [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT als een [¹⁸F]FDG PET/CT gemaakt van de patiënt. Er is gebruik gemaakt van twee PET/CT-scanners Biograph mCT 40 slice uit 2013 en 2014. De TLB van beide scans werd berekend met het uitwerkingsprogramma syngo.via van Siemens met behulp van MM oncology met daarbij lesion scout (figuur 1) en de EARL uitwerkingen van de scans. De SUVmax stond op manual met een threshold van 4. De TLB wordt uitgedrukt in SUV•cm³. Uit het patiëntendossier werden de PSA waarden verzameld. De PSA waarde is bij iedere patiënt op dag van therapie en vier weken na iedere behandeling gemeten. Een PSA respons werd gedefinieerd als een PSA daling van ten minste 50% ten opzichte van de basislijn volgens de criteria van de Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) (9). PSA progressie werd gedefinieerd als een PSA toename boven het laagste



Figuur 1. Voorbeeld van geïncludeerde (roze) en geëxcludeerde (blauw) laesies op een [⁶⁸Ga]PSMA (links) en [¹⁸F]FDG (rechts) PET scan.

punt na een initiële PSA daling of een PSA toename vanaf de uitgangswaarde in gevallen zonder PSA daling. De uitgangswaarde was de PSA waarde die is gemeten op de dag van toediening van de eerste behandeling. De PSA waarden werden verzameld tot PSA progressie plaatsvond, tot zes maanden na de laatste toediening van therapie of tot het einde van de onderzoeksperiode.

Data-analyse

De variabele PSA progressie is beschreven met percentages. De variabele tijd tot PSA progressie is beschreven met een gemiddelde, mediaan, standaarddeviatie en bereik. De relatie tussen de TLB (gemeten met de [^{18}F]FDG PET/CT en de [^{68}Ga]PSMA PET/CT) en de tijd tot PSA progressie is geïllustreerd met een Kaplan-Meier overlevingscurve. Voorafgaand is de TLB van beide scans in drie gelijke groepen opgedeeld om een Kaplan-Meier curve te kunnen generen. De $\text{SUV}\cdot\text{cm}^3$ afkapwaarden voor de [^{68}Ga]PSMA PET/CT waren: $\leq 2022,94$ (laag), $2022,95 - 5936,95$ (middel) en $\geq 5936,94$ (hoog). De $\text{SUV}\cdot\text{cm}^3$ afkapwaarden voor de [^{18}F]FDG PET/CT waren: $\leq 563,79$ (laag), $563,80 - 1529,66$ (middel) en $\geq 1529,67$ (hoog). Door middel van een log-rank test is het verschil tussen de drie groepen getest.

De Cox-regressie analyse is toegepast om de relatie tussen TLB en de tijd tot PSA progressie te toetsen. Deze analyse kan tijd tot aan een uitkomst

meenemen wat een logistische regressie niet kan. Met de Cox-regressie analyse is de TLB als een continue onafhankelijke variabele geanalyseerd, wat met een Kaplan-Meier curve niet mogelijk is. Een p-waarde onder 0,05 werd beschouwd als statistisch significant. Voor de analyse van de verzamelde gegevens is SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versie 29 gebruikt.

Resultaten

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit 31 patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom, met een leeftijdsbereik van 53 tot en met 82 jaar. De gemiddelde leeftijd was 72,2 jaar met een mediaan van 75.

Beschrijvende statistiek TLB, PSA respons en tijd tot PSA progressie

De resultaten voor wat betreft TLB van beide scans en de tijd tot PSA progressie staan in tabel 1.

De tijd tot PSA progressie varieert van 0 tot 10 maanden, met een mediaan van 3,0 maanden. PSA respons was gedefinieerd als een daling van minimaal 50%. Bij 19 van de 31 patiënten (61,3%) werd geen PSA respons waargenomen, bij 12 van de 31 patiënten (38,7%) wel.

Relatie tussen PSA respons en Tumour Lesion Burden

De logistische regressieanalyse is uitgevoerd om de voorspellende

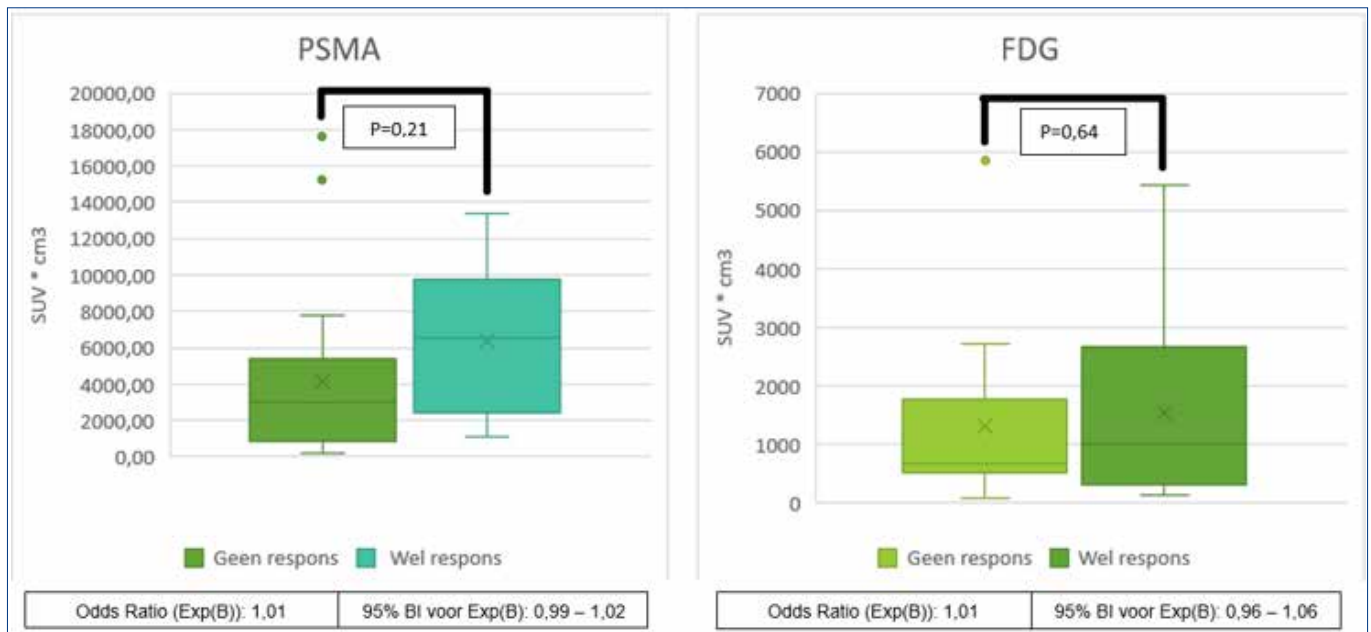
waarde van de TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT en de [^{18}F]FDG PET/CT op de PSA respons na [^{177}Lu]PSMA therapie te onderzoeken. Geen van beide TLB was predictief voor het optreden van een PSA respons (respectievelijk $P=0,21$ en $P=0,64$, figuur 2). Het 95% betrouwbaarheidsinterval voor zowel de TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT (0,99 - 1,02) als de TLB gemeten met de [^{18}F]FDG PET/CT (0,96 - 1,06) komt overeen met een niet overtuigend effect van de TLB op de lutetiumbehandeling.

Tijd tot PSA progressie PSMA en FDG in categorieën geanalyseerd

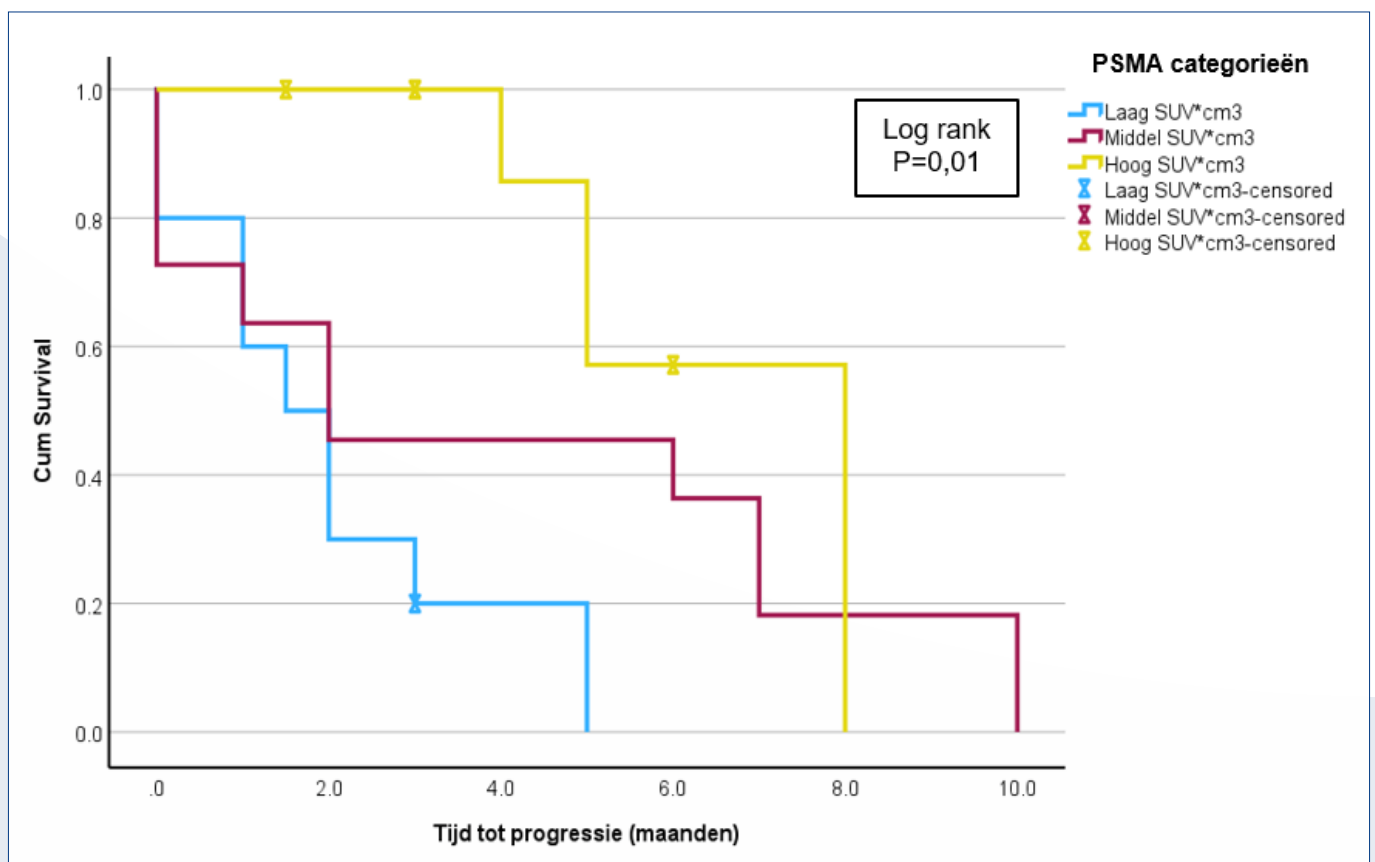
De PSMA Kaplan-Meier overlevingscurve (figuur 3) toont de tijd tot PSA progressie voor patiënten ingedeeld op basis van de TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT. In de Kaplan-Meier curve is te zien dat de groep met de hoge $\text{SUV}\cdot\text{cm}^3$ de hoogste survival had en de groep met de laagste $\text{SUV}\cdot\text{cm}^3$ de laagste survival. De log-rank test gaf een P waarde van 0,01 voor de relatie tussen de TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT en tijd tot PSA progressie. Figuur 4 toont een [^{68}Ga]PSMA scan van een patiënt voor de behandeling met [^{177}Lu]PSMA en na twee behandelingen. Deze patiënt zat in de groep hoog $\text{SUV}\cdot\text{cm}^3$ en had een PSA respons en een lange tijd tot PSA progressie. De waarde van zijn PSA daalde van 105 naar 0,91 microgram/l.

Tabel 1. Beschrijvende statistiek van de TLB en tijd tot PSA-progressie.

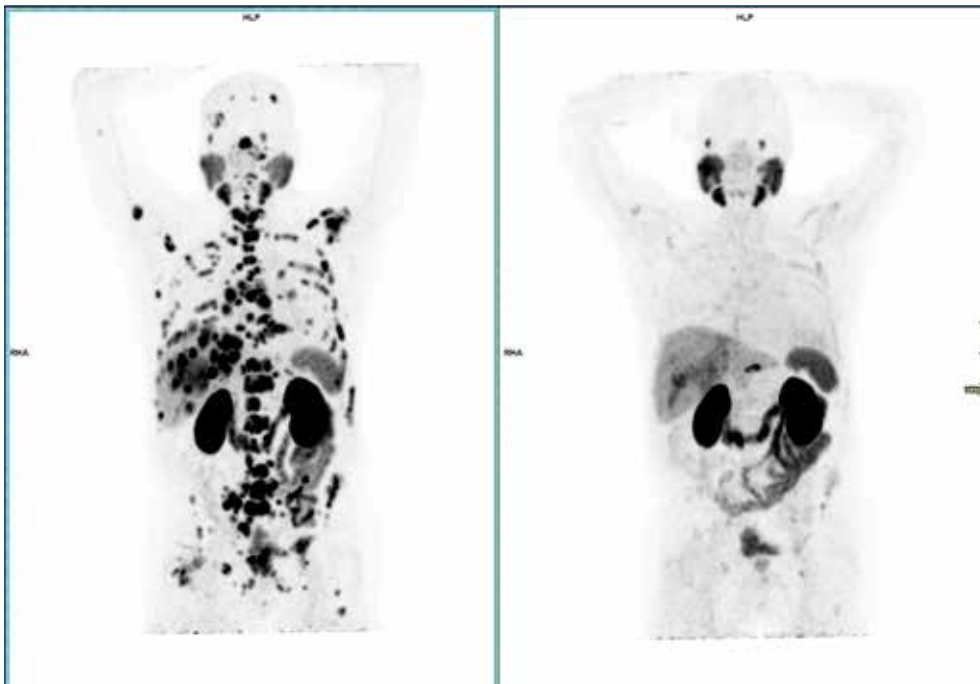
	Aantal	Mediaan	Minimum	Maximum	Gemiddelde	SD
TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT ($\text{SUV}\cdot\text{cm}^3$)	31	3266,55	194,30	17579,51	5015,50	4673,74
TLB gemeten met de [^{18}F]FDG PET/CT ($\text{SUV}\cdot\text{cm}^3$)	31	919,47	82,69	5843,82	1392,87	1411,35
Tijd tot PSA- progressie	31	3	0	10	3,71	3,08



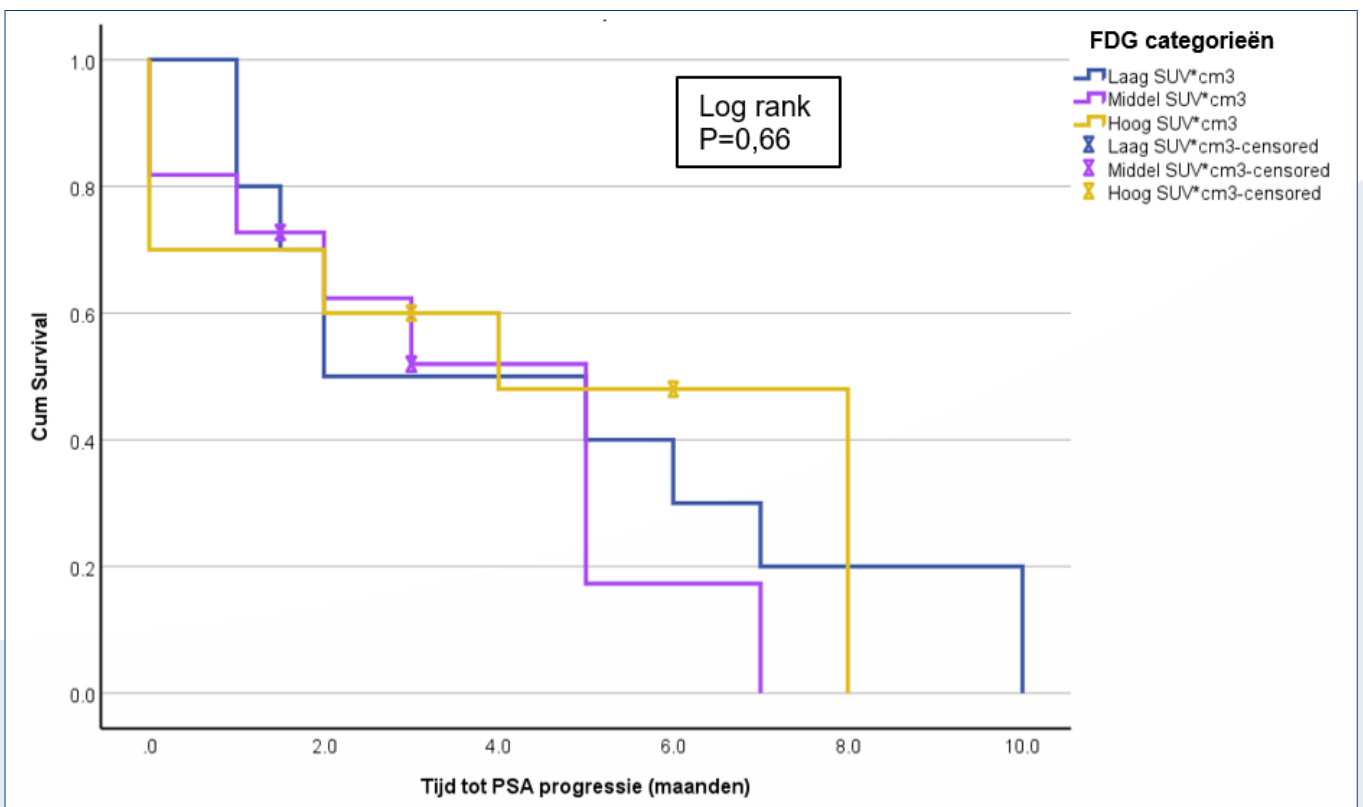
Figuur 2. Vergelijking van Tumor Lesion Burden (TLB) en PSA-respons.



Figuur 3. Kaplan-Meier overlevingscurve met de PSMA TLB ($\leq 2022,94$ (laag), $2022,95 - 5936,95$ (middel) en $\geq 5936,94$ (hoog)) en de tijd tot PSA-progressie.



Figuur 4. Voorbeeld van een [^{68}Ga]PSMA PET/CT van een van de patiënten met een hoge TLB gemeten met de PSMA, voor de therapie (links) en na twee Lu-177 toedieningen (rechts).



Figuur 5. Kaplan-Meier overlevingscurve met de FDG TLB ($\leq 563,79$ (laag), $563,80 - 1529,66$ (middel) en $\geq 1529,67$ (hoog)) en de tijd tot PSA-progressie.

De Kaplan-Meier overlevingscurve uit figuur 5 toont de tijd tot PSA progressie voor patiënten ingedeeld op basis van de TLB gemeten met [^{18}F]FDG PET/CT (laag, middel en hoog SUV•cm³). In de Kaplan-Meier curve is te zien dat de lijnen van de verschillende groepen min of meer over elkaar heen lopen. De log-rank test gaf een P waarde van 0,66 aan dat geen statistisch significante relatie bestaat.

TLB continu geanalyseerd

De Cox-regressie analyse toonde geen statistisch significante invloed van de TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT op de tijd tot PSA progressie (P=0,12). De hazard ratio (HR) was 0,99, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,98 tot 1,00, wat betekent dat elke toename van 100 SUV•cm³ van de TLB gemeten met [^{68}Ga]PSMA PET/CT een 0,99 keer zo hoog risico op PSA progressie met zich meebracht. De Cox-regressie analyse met de TLB gemeten met de [^{18}F]FDG PET/CT (tabel 2) toonde evenmin statistisch significante relatie met de tijd tot PSA progressie (P=0,77). De HR was 1,00 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,97 tot 1,02.

Discussie

In dit onderzoek is onderzocht of er een relatie bestaat tussen de TLB (gemeten met een [^{18}F]FDG PET/CT en een [^{68}Ga]PSMA PET/CT), en (de tijd tot) PSA progressie.

De relatie tussen de TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT in drie categorieën (laag, middel en hoog) en de tijd tot PSA progressie was statistisch significant (log-rank P=0,01). Bij een hogere TLB gemeten met [^{68}Ga]PSMA PET/CT werd een langere tijd tot PSA progressie gezien dan bij een middelmatige of lage TLB. De relatie tussen de TLB gemeten met de [^{18}F]FDG PET/CT en de tijd tot PSA progressie was niet statistisch significant (log-rank P=0,65).

De Cox-regressie analyse toonde geen statistisch significante relatie tussen de TLB continu gemeten met beide scans en de tijd tot PSA progressie. De logistische regressieanalyse toonde evenmin een relatie tussen [^{68}Ga]PSMA PET/CT of [^{18}F]FDG PET/CT en de PSA respons (daling >50%).

Het percentage van 38,7% van patiënten met een PSA respons komt overeen met andere onderzoeken. Namelijk 36% in een onderzoek van Emmett et al (7) en 35% in een onderzoek van Gadot et al (10), wat ook te verwachten was bij vergelijkbare selectiecriteria vooraf aan de behandeling.

In het onderzoek van Emmett et al werd een relatie aangetoond, niet direct tussen de TLB en de PSA respons, maar wel tussen de PSMA SUVmax en de PSMA SUVmean en de PSA respons. Dit suggereert dat vooral de intensiteit van PSMA-expressie per tumorlocatie, eerder dan de

totale tumorlast, invloed heeft op de effectiviteit van de behandeling. De onderzoekspopulatie bij Emmett et al (14 patiënten) was echter een stuk kleiner dan in dit onderzoek.

Wij vonden wel een relatie tussen de TLB gemeten met [^{68}Ga]PSMA PET/CT verdeeld in categorieën en de tijd tot PSA progressie. Een hogere PSMA opname leidt dus tot een langer PSA progressievrij interval. De uitkomst van dit onderzoek betwist het nut van een aanvullende [^{18}F]FDG PET/CT voorafgaande aan de behandeling. Voor het kunnen voorspellen van de PSA respons en de tijd tot PSA progressie lijkt deze scan in elk geval niet bruikbaar. Een [^{18}F]FDG PET/CT kan wel gebruikt worden bij verdenking op discrepantie tussen de [^{68}Ga]PSMA PET/CT en de [^{18}F]FDG PET/CT (11). Met andere woorden, als veel metastasen wel FDG opnemen maar geen PSMA. Zoals bijvoorbeeld bij levermetastasen waarvan bekend is dat deze minder goed reageren op de behandeling met [^{177}Lu]PSMA (11). In dit onderzoek is uitsluitend gekeken naar de PSA waarden als maat voor de effectiviteit van de behandeling. Binnen de oncologie wordt vaak gebruik gemaakt van de combinatie van beeldvorming, klinische respons, overlevingsduur en PSA waarden om progressie of respons vast te stellen. Volgens Colette et al (12) en Smaletz et al (13) is de PSA waarde geen betrouwbare variabele om hormonaal uitbehandeld prostaatkanker te monitoren. Daarnaast suggereren Scher et al

Tabel 2. Uitkomsten univariate Cox-regressie analyse.

	Hazard Ratio (Exp(B))	95% BI voor Exp(B)	P-waarde
TLB gemeten met de [^{68}Ga]PSMA PET/CT (per 100 SUV•cm ³)	0,99	0,98 - 1,00	0,12
TLB gemeten met de [^{18}F]FDG PET/CT (per 100 SUV•cm ³)	1,00	0,97 - 1,02	0,77

(14) dat PSA waardeveranderingen geen voorspeller zijn voor de overleving. Desondanks, mede door gebrek aan alternatieve testen, zijn veranderingen in de PSA waarde de basis voor belangrijke therapeutische beslissingen (15).

Conclusie

De categorische TLB gemeten met de [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT is statistisch significant gerelateerd aan de tijd tot PSA progressie. Bij een hogere TLB is een langere tijd tot PSA progressie dan bij een middelmatige en lage TLB. Dit betekent dat patiënten met een hogere PSMA actieve tumorload en/of hogere opname in de metastasen een betere PSA respons tonen. De categorische TLB (laag, middel, hoog) gemeten met de [¹⁸F]FDG PET/CT is echter niet statistisch significant gerelateerd aan de tijd tot PSA progressie.

De Cox-regressie analyse toonde bij geen van beide scans een statistisch significante relatie tussen de TLB continu gemeten en de tijd tot PSA progressie. Evenmin is er een voorspellende waarde van de [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT of de [¹⁸F]FDG PET/CT op de daling van PSA van meer dan 50%.

Ons onderzoek toont weinig meerwaarde aan voor het routinematig gebruik van een [¹⁸F]FDG PET/CT naast een [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT voorafgaande aan de [¹⁷⁷Lu]PSMA om de PSA vrije interval te voorspellen. Onderzocht kan worden of er wel een rol is bij gebruik van andere eindpunten zoals beeldvorming, klinische respons en overleving.

Acknowledgments

We bedanken dr. Moniek van Klink - de Goeij, docent Inholland Haarlem opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) voor haar begeleiding van het afstudeerproject. ♦

Referenties

1. Prostaatkankerstichting. Wat is prostaatkanker [Internet]. [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://prostaatkankerstichting.nl/>
2. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. 177Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:1196-200
3. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:1091-103
4. Soydal C, Araz M, Urun Y, et al. Prognostic importance of prostatic specific antigen response in patients who received Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen treatment for castration resistant prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;65:282-6
5. Sadaghiani MS, Sheikhabaei S, Werner RA, et al. 177Lu-PSMA radioligand therapy effectiveness in metastatic castration-resistant prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Prostate*. 2022;82:826-35
6. Sandhu S, Guo C, Hofman MS. Radionuclide Therapy in Prostate Cancer: From Standalone to Combination PSMA Theranostics. *J Nucl Med*. 2021;62:1660-8
7. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, et al. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of 177 Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17:15-22
8. Seifert R, Telli T, Hadaschik B, et al. Is 18F-FDG PET Needed to Assess 177Lu-PSMA Therapy Eligibility? A VISION-like, Single-Center Analysis. *J Nucl Med*. 2023;64:731-7
9. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34:1402-18
10. Gadot M, Davidson T, Aharon M, et al. Clinical variables associated with PSA response to lutetium-177-PSMA ([177Lu]-PSMA-617) radionuclide treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12:1078
11. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of 177Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:2830-45
12. Collette L, Burzykowski T, Schröder FH. Prostate-specific antigen (PSA) alone is not an appropriate surrogate marker of long-term therapeutic benefit in prostate cancer trials. *Eur J Cancer*. 2006;42:1344-50
13. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for Overall Survival of Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer After Castration. *J Clin Oncol*. 2002;20:3972-82
14. Scher HI, Jia X, de Bono JS, et al. Circulating tumour cells as prognostic markers in progressive, castration-resistant prostate cancer: a reanalysis of IMMC38 trial data. *Lancet Oncol*. 2009;10:233-9
15. Verhagen P. Predicting the future in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10:201-2

Carbonic anhydrase IX (CAIX) gerichte oncologische beeldvorming en therapie: naar de nier en verder

D.N.J. Wyndaele, MD

Onafhankelijk nucleair geneeskundige, Assen, Nederland

Samenvatting

Carbonic anhydrase IX (CAIX) wordt steeds meer erkend vanwege zijn cruciale rol in de pathofysiologie van kanker, met name vanwege expressie in hypoxische tumoromgevingen en de associatie met agressieve tumoren met een slechte prognose. CAIX kan worden ingezet voor kankerbeeldvorming en therapeutische strategieën, met name met het chimerische monoklonale antilichaam girentuximab dat CAIX met hoge specificiteit herkent en bindt. Hoewel de CAIX-targeting eigenschappen van girentuximab aangetoond zijn bij patiënten met niercelcarcinoom, bestuderen recente en lopende klinische onderzoeken de rol van CAIX bij niet-renale solide tumoren. Deze review biedt achtergrondinformatie over de CAIX-targeting eigenschappen van girentuximab, en over klinische onderzoeken die girentuximab gebruiken voor theranostiek bij niet-renale kankers.

Inleiding

De zoektocht naar nieuwe kankerdoelwitten heeft een spannende wending genomen met de opkomst van carbonic anhydrase IX (CAIX)-targeting. CAIX is een membraanenzym behorend

tot de carbonic anhydrase-familie, dat de omkeerbare hydratatie van kooldioxide naar bicarbonaat en protonen katalyseert (1). Onder normale fysiologische omstandigheden wordt het op lage niveaus tot expressie gebracht in het maag-darmkanaal, met name in de maag en galwegen (2). CAIX heeft aandacht getrokken vanwege zijn overexpressie in een breed scala aan tumoren en de associatie met een slechte prognose, vooral bij heldercellig niercelcarcinoom (ccRCC), maar ook bij borst-, rectum-, blaas-, hoofd/hals- en baarmoederhalskanker (3-7). De overexpressie van CAIX in tumoren wordt grotendeels toegeschreven aan de hypoxische micro-omgeving (3) en mutatie van von Hippel-Lindau (VHL), die voorkomt bij ongeveer 90% van ccRCC (8). Girentuximab (ook bekend als cG250) is een chimerisch monoklonaal antilichaam dat CAIX met hoge affiniteit bindt (9). Gelabeld met verschillende radio-isotopen heeft het potentieel om te worden gebruikt als zowel een therapeutisch als een diagnostisch middel (theranostiek). Onlangs hebben de resultaten van de fase III ZIRCON-trial een hoge diagnostische prestatie aangetoond van [⁸⁹Zr]-girentuximab PET/CT-beeldvorming voor detectie, karakterisering en differentiatie van ccRCC en extrarenale laesies (10). Deze trial, samen met groeiend onderzoek, onderstreept het potentieel van CAIX-targeting om de

klinische behandeling voor patiënten met primaire en gemetastaseerde ccRCC en andere kankertypes te hervormen. Deze review biedt achtergrondinformatie over de CAIX-targeting eigenschappen van girentuximab en bespreekt het huidige klinische trial landschap in niet-renale kankers.

Mechanisme van actie van girentuximab en studies bij nierkanker

Girentuximab is uitgebreid bestudeerd sinds de jaren 1980 (11) en is geëvalueerd met verschillende gebonden radioactieve tracers. De fase III REDECT-trial evalueerde radioactief gelabeld girentuximab met jodium-124 ([¹²⁴I]-girentuximab) PET/CT voor karakterisering van niermassa's en vond een hogere gevoeligheid en specificiteit met [¹²⁴I]-girentuximab PET/CT dan met contrast-verbeterde CT (12). Daaropvolgende trials maakten gebruik van ⁸⁹Zr-gelabeld girentuximab. ¹²⁴I- en ⁸⁹Zr-gelabeld girentuximab vertonen vrijwel identieke binding (13) en na initiële opname worden beide complexen geïnternaliseerd door endocytose (14). Na intracellulaire katabolisme van het radioconjugaat blijft ⁸⁹Zr in doelcellen (15), terwijl na internalisatie van het [¹²⁴I]-girentuximab/CAIX-complex ¹²⁴I snel uit de cel wordt geëlimineerd na lysosomale afbraak (16). Onlangs werd in de fase III ZIRCON-trial aangetoond dat

[⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET/CT een hoge diagnostische prestatie had voor de detectie van ccRCC bij patiënten met niet gedetermineerde niermassa's, met een algehele gevoeligheid van 85,5% en een specificiteit van 87,0%. In kleine laesies ≥2 cm nam de gevoeligheid en specificiteit toe tot respectievelijk 96,7% en 96,7% (10). De ZIRCON-trial toonde ook de mogelijkheid van [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab om extrarenale laesies vaker te detecteren dan conventionele CT, met name voor bot- en levermetastatische laesies (17). Resultaten zijn in lijn met resultaten uit de IMPACT-trial; auteurs meldden dat [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab-beeldvorming een detectiepercentage van 70% had, dat toenam tot 91% bij gebruik in combinatie met CT-beeldvorming voor de detectie van laesies bij nieuw gediagnosticeerde gemetastaseerde ccRCC (18). Zo is [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab-beeldvorming een veelbelovend instrument voor de detectie, differentiatie en karakterisering van renale en extrarenale laesies. De theranostische potentie van radioactief gelabeld girentuximab voor patiënten met ccRCC wordt ook onderzocht. Een fase II-trial gebruikte indium-111 (¹¹¹In) gelabeld girentuximab om patiënten met gemetastaseerd ccRCC

te selecteren voor een eenmalige intraveneuze dosis (2405 MBq/m²) lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) gelabeld girentuximab ([¹⁷⁷Lu]Lu-girentuximab) therapie. Negen van de veertien patiënten vertoonden ziektestabilisatie, die niet dosisafhankelijk was, en de behandeling werd over het algemeen goed verdragen. Myelotoxiciteit verhinderde herbehandeling bij sommige patiënten, maar was tijdelijk en omkeerbaar (19). De auteurs suggereren dat gepersonaliseerde doseringen en combinatietherapieën kunnen helpen bij het optimaliseren van [¹⁷⁷Lu]Lu-girentuximab-therapie. Huidige studies die gebruik maken van [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab om patiënten te selecteren en gerichte stralingstherapie te leveren met [¹⁷⁷Lu]Lu-girentuximab bij ccRCC, zijn STARLITE-2 (NCT05239533), dat [¹⁷⁷Lu]Lu-girentuximab in combinatie met het antilichaam nivolumab onderzoekt, en STARLITE-1 (NCT05663710), dat [¹⁷⁷Lu]Lu-girentuximab in combinatie met nivolumab en de remmer cabozantinib onderzoekt (20,21).

Huidige klinische onderzoeken gericht op CAIX bij niet-renale kanker

Het doel van de lopende prospectieve, open-label fase II

STARBURST (NCT05563272) klinische trial is onderzoek naar het gebruik van [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET/CT-beeldvorming voor niet-invasieve evaluatie van de tumorexpressie van CAIX bij solide tumoren, waaronder (maar niet beperkt tot) cervicale, colorectale, slokdarm-, niet-kleincellige long-, kleincellige long-, ovarium-, pancreas- en maagkankers; galwegkanker, levercel-, hoofd/hals-squameuze cel- en nasofaryngeale carcinomen; en glioblastoom (22). Patiënten zullen een enkele toediening van [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab ontvangen en vijf dagen later een PET/CT-beeldvorming ondergaan. Representatieve patiëntbeelden worden getoond in figuur 1. De resultaten van de trial zullen een grotere trial informeren om het theranostische potentieel te onderzoeken voor patiënten met tumortypes die de grootste affiniteit hebben voor [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab. Een lopende open-label, single-arm, multicentrische dosisescalatietriale STARSTRUCK (NCT05868174) maakt gebruik van [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab om patiënten met CAIX-expresserende solide tumoren te selecteren. Patiënten moeten progressie hebben vertoond op of na erkende standaardbehandelingen

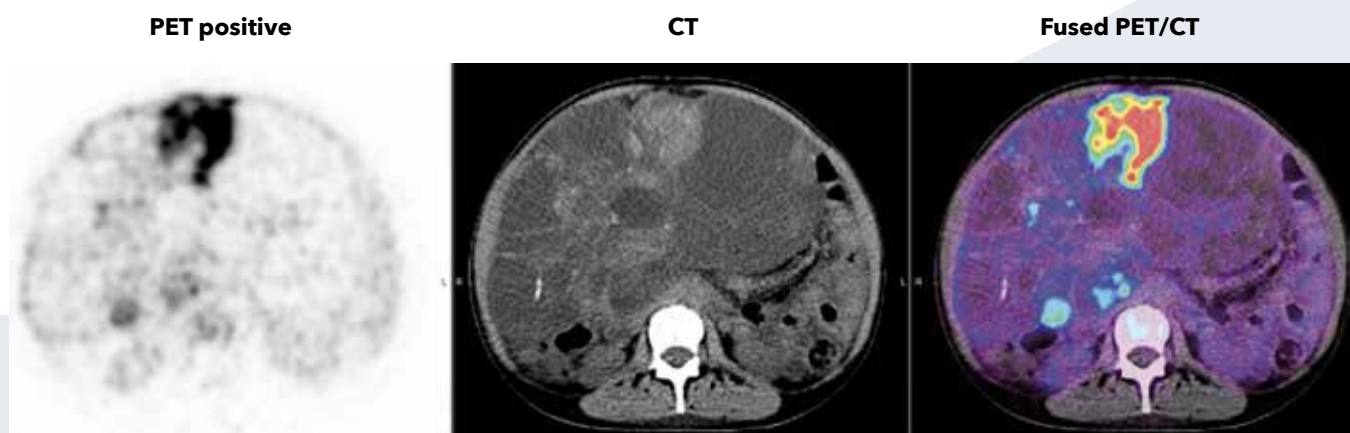


Figure 1. Representative patient images from STARBURST trial. 47-year old female patient with colorectal cancer. Left, [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET-positive abdominal masses. Middle, axial CT with arrow pointing to abdominal mass. Right, fused axial PET/CT. Images courtesy of STARBURST trial sponsor.

en niet in aanmerking komen voor resectie met curatieve intentie, of niet in aanmerking komen of niet instemmen met erkende standaardbehandelingen. Het primaire doel is om de veiligheid en verdraagbaarheid van [¹⁷⁷Lu] Lu-girentuximab in combinatie met peposertib te beoordelen en om de maximale getolereerde combinatie van [¹⁷⁷Lu]Lu-girentuximab met de DNA-dubbelstrengsbreukremmer peposertib te bepalen. Een combinatie van drie verschillende activiteiten van [¹⁷⁷Lu]Lu-girentuximab en drie verschillende dosisniveaus van peposertib zal worden geëvalueerd. De lopende fase II OPALESCENCE (NCT04758780) klinische trial onderzoekt [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET/CT bij patiënten met gemetastaseerd triple-negatief borstkanker (TNBC). Het primaire doel is om te evalueren hoe CAIX-gerichte beeldvorming met PET kan worden gebruikt voor de diagnose en stadiëring van TNBC. Voorlopige gegevens tonen een algehele gevoeligheid van [⁸⁹Zr] Zr-girentuximab PET/CT van 87,5%, met een gevoeligheid van 100% voor laesies in de borst, huid, bijnier en hersenen, en een gevoeligheid van respectievelijk 88,0% en 91,9% voor lymfeklieren en bot. [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET/CT detecteerde bijna alle gemetastaseerde laesies bij 67% van de patiënten, en twee patiënten vertoonden geen CAIX-expressie op tumorlaesies (23). [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET/CT bij patiënten met TNBC kan minimale invasieve, volledige lichaamskennis bieden over de expressie van CAIX in laesies, in tegenstelling tot de informatie die wordt verkregen door biopsieën, die overeenkomen met slechts een of twee laesies. Bovendien illustreren de resultaten de interesse in [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET/CT als een targetingmiddel voor TNBC-patiënten, wat kan leiden tot een mogelijke theranostische benadering (23). De fase I PERTINENCE

klinische trialanalyse is gaande om de werkzaamheid van [⁸⁹Zr] Zr-girentuximab-beeldvorming bij patiënten met niet-spieerinvasieve blaaskanker (NMIBC) te onderzoeken (24). De primaire en secundaire doelstellingen zijn respectievelijk de biodistributie en de veiligheid en verdraagbaarheid van [⁸⁹Zr] Zr-girentuximab toegediend via intravesicale instillatie te beoordelen. Voorlopige resultaten tonen geen extravasculaire lekkage, en bij 50% van de patiënten met positieve immuunhistochemie (IHC) werden opnames op de blaaswand bevestigd door transurethrale blaasresectie voor een patiënt met overeenkomstige recidiefhaarden en door inflammatoire littekenreactie voor de tweede patiënt. Voor de twee andere ingeschreven patiënten werd geen opname waargenomen in overeenstemming met negatieve IHC (25). De fase I ZiPUP (⁸⁹Zirconium-gelabeld girentuximab PET bij urotheelkankerpatiënten) trial (NCT05046665) is gaande om de haalbaarheid te onderzoeken van het gebruik van [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab PET/CT als een stadiëringsmodaliteit voor urotheel- en blaaskanker door de opname van het isotoop door de kanker te onderzoeken. Deze trial omvat twee cohorten van volwassen patiënten: degenen met bekende gemetastaseerde urotheelcarcinoom en blaaskanker, en degenen die een primaire stadiëring ondergaan voor recent gediagnosticeerde urotheelcarcinoom of blaaskanker (26,27). Voor patiënten die een radicale cystectomie ondergaan, zullen daaropvolgende histologische bevestigingen van gebieden met verhoogde opname retrospectief worden gecorreleerd met PET-scans (28).

Conclusie

De expressie van CAIX bij ccRCC heeft veelbelovende resultaten opgeleverd met behulp van [⁸⁹Zr]Zr-girentuximab

PET/CT-beeldvorming om niet-invasief ccRCC, de meest voorkomende en agressieve nierkanker, te detecteren en karakteriseren. De betrokkenheid van CAIX bij een grote verscheidenheid aan kankertypes maakt het een levensvatbaar doelwit voor theranostische ontwikkeling met girentuximab, en huidige klinische studies onderzoeken de expressie van CAIX bij TNBC, NMIBC en urotheelkanker. Toekomstige trials in zowel ccRCC als daarbuiten streven ernaar het therapeutisch en theranostisch potentieel van girentuximab te onderzoeken, bijvoorbeeld met een gerichte alfa-therapie met astatine-211 (29). Het CAIX-bindende cyclische peptide DPI-4452, gelabeld met diagnostische (⁶⁸Ga) of therapeutische (¹⁷⁷Lu) radio-isotopen, biedt een nieuw theranostisch koppel om CAIX-expresserende tumoren te targeten.

Openbaarmaking

Medische schrijf- en redactieondersteuning werden verstrekt door Jess Roetman en Stefanie D. Martina (Telix Pharmaceuticals). De auteur heeft de inhoud en opzet bedacht en kritisch beoordeeld en goedgekeurd in alle versies. ♦

References

1. Occhipinti R, Boron WF. Role of carbonic anhydrases and inhibitors in acid-base physiology: insights from mathematical modeling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15)
2. Nocentini A, Donald WA, Supuran CT. Human carbonic anhydrases. *Carbonic Anhydrases.* 2019. p. 151-85
3. Ward C, Meehan J, Gray M, et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX), cancer, and radiation responsiveness. *Metabolites.* 2018;8(1)
4. van Kuijk SJ, Yaromina A, Houben R, et al. Prognostic significance of

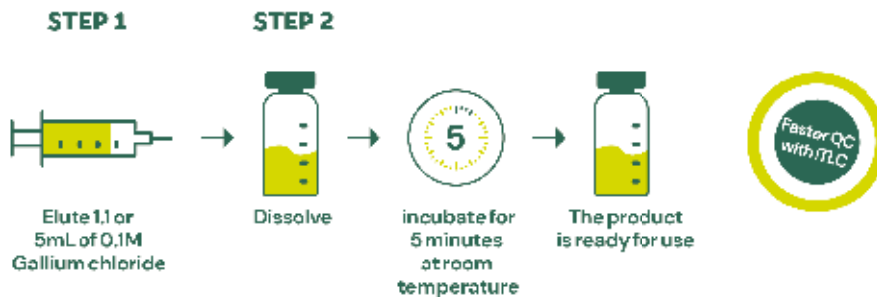
- carbonic anhydrase IX expression in cancer patients: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2016;6:69
5. Korkeila E, Talvinen K, Jaakkola PM, et al. Expression of carbonic anhydrase IX suggests poor outcome in rectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(6):874-80
6. Koukourakis MI, Bentzen SM, Giatromanolaki A, et al. Endogenous markers of two separate hypoxia response pathways (hypoxia inducible factor 2 alpha and carbonic anhydrase 9) are associated with radiotherapy failure in head and neck cancer patients recruited in the CHART randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(5):727-35
7. Liao SY, Darcy KM, Randall LM, et al. Prognostic relevance of carbonic anhydrase-IX in high-risk, early-stage cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2010;116(3):452-8
8. Young AC, Craven RA, Cohen D, et al. Analysis of VHL Gene Alterations and their Relationship to Clinical Parameters in Sporadic Conventional Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(24):7582-92
9. Stillebroer AB, Mulders PF, Boerman OC, Oyen WJ, Oosterwijk E. Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: implications for prognosis, diagnosis, and therapy. *Eur Urol.* 2010;58(1):75-83
10. Shuch BM, Pantuck AJ, Bernhard J-C, et al. Results from phase 3 study of 89Zr-DFO-girentuximab for PET/CT imaging of clear cell renal cell carcinoma (ZIRCON). *J Clin Oncol.* 2023;41(6)
11. Oosterwijk E, Ruiter DJ, Hoedemaeker PJ, et al. Monoclonal antibody G 250 recognizes a determinant present in renal-cell carcinoma and absent from normal kidney. *Int J Cancer.* 1986;38(4):489-94
12. Divgi CR, Uzzo RG, Gatsonis C, et al. Positron emission tomography/computed tomography identification of clear cell renal cell carcinoma: results from the REDECT trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):187-94
13. Cheal SM, Punzalan B, Doran MG, et al. Pairwise comparison of 89Zr- and 124I-labeled cG250 based on positron emission tomography imaging and nonlinear immunokinetic modeling: in vivo carbonic anhydrase IX receptor binding and internalization in mouse xenografts of clear-cell renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(5):985-94
14. Steffens MG, Boerman OC, Oosterwijk-Wakka JC, et al. Targeting of renal cell carcinoma with iodine-131-labeled chimeric monoclonal antibody G250. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1529-37
15. Stillebroer AB, Franssen GM, Mulders PF, et al. ImmunoPET imaging of renal cell carcinoma with (124)I- and (89)Zr-labeled anti-CAIX monoclonal antibody cG250 in mice. *Cancer Biother Radiopharm.* 2013;28(7):510-5
16. Press OW, DeSantes K, Anderson SK, Geissler F. Inhibition of catabolism of radiolabeled antibodies by tumor cells using lysosomotropic amines and carboxylic ionophores. *Cancer Res.* 1990;50(4):1243-50
17. Shuch BM, Pantuck AJ, Bernhard J-C, et al. 89Zr-DFO-girentuximab PET/CT imaging can accurately detect clear cell renal cell carcinoma primary and secondary lesions in patients with renal masses at conventional imaging, results from ZIRCON phase 3 study. *J Nucl Med.* 2023;64
18. Verhoeff SR, Van Es SC, Boon E, et al. Lesion detection by [(89)Zr] Zr-DFO-girentuximab and [(18) F]FDG-PET/CT in patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(9):1931-9
19. Muselaers CH, Boers-Sonderen MJ, van Oostenbrugge TJ, et al. Phase 2 Study of Lutetium 177-Labeled Anti-Carbonic Anhydrase IX Monoclonal Antibody Girentuximab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2016;69(5):767-70
20. NCT05239533: Study of nivolumab in combination With 177Lu-girentuximab for kidney cancer 2022 [updated 05 December 2023.]
21. NCT05663710: Phase 1b/2 Study of combination 177Lu girentuximab plus cabozantinib and nivolumab in treatment naïve patients with advanced clear cell RCC 2022 [updated 15 February 2024.]
22. NCT05563272: 89Zr-girentuximab for PET Imaging of CAIX Positive Solid Tumors: ClinicalTrials.gov; 2021 [updated 21 February 2023.]
23. Rousseau C, Heymann MF, Frenel JS, et al. Promising clinical performance of 89Zirconium-labelled girentuximab PET-CT for imaging metastatic triple negative breast cancer patients (OPALESCENCE). San Antonio Breast Cancer Symposium; 2023; San Antonio, TX
24. NCT04897763: Assessment of safety, tolerability, radiation dosimetry, and imaging Properties of 89Zr-labeled girenTuximab (89Zr-girentuximab) in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) (PERTINENCE): ClinicalTrials.gov; 2021 [updated 21 February 2023.]
25. Rousseau C, Tousseau, Heymann T, et al. Preliminary results of a clinical feasibility study with intravesically instilled 89Zr-labeled Girentuximab in patients with non-muscle-invasive bladder cancer for future alpha-immunotherapy. *EJNMMI.* 2022

26. Al-Zubaidi M, Viswambaram P, McCombie S, et al. (89)Zirconium-labelled girentuximab ((89)Zr-TLX250) PET in Urothelial Cancer Patients (ZiPUP): protocol for a phase I trial of a novel staging modality for urothelial carcinoma. BMJ Open. 2022;12(4):e060478
27. Hayne D, Gauci R, Al-Zubaidi M, et al. 89Zirconium-labelled girentuximab (89Zr-TLX250) PET in patients with urothelial cancer (ZiPUP): A phase I trial of a novel staging modality for urothelial carcinoma. J Clin Oncol. 2022;40(16)
28. NCT05046665: Phase I Study to Evaluate the Diagnostic Performance of 89Zirconium Girentuximab PET in Urothelial Cancer Patients (ZiPUP): ClinicalTrials.gov; 2021
29. Targeted alpha therapy candidate: bladder cancer study completes enrolment: Telix Pharmaceuticals; 2022 [updated 24 August 2022. Available from: <https://telixpharma.com/news-views/targeted-alpha-therapy-candidate-bladder-cancer-study-completes-enrolment/>]

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

www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

PI Medical is de officiële distributeur van Isoprotrace in Nederland.



Precieze en betrouwbare beeldvorming voor een effectieve behandeling van prostaatkanker

Maak kennis met Isoprotrace, een geavanceerde radiopharmaceutische kit ontworpen voor de bereiding van Gallium 68 PSMA-11. Dit innovatieve product van Isotopia Molecular Imaging is specifiek ontwikkeld voor PET beeldvorming bij prostaatkankerpatiënten. Isoprotrace een geregistreerd geneesmiddel in Nederland. PI Medical is de officiële distributeur van Isoprotrace in Nederland.

Isoprotrace biedt precieze en betrouwbare beeldvorming voor patiënten met een hoog risico op metastasen en is geschikt voor initiële definitieve therapie. Ook is het in te zetten voor patiënten met vermoedelijke recidief aangetoond door verhoogde serum prostaat-specifieke antigeen (PSA) niveaus. De geavanceerde tracer helpt bij het opsporen van PSMA-positieve laesies voor effectieve diagnostisering en behandeling van prostaatkanker. De klinische toepassingen van Isoprotrace variëren van lokale prostaatkanker (LPC) en biochemisch recidief (BCR) tot meer gevorderde stadia zoals niet-metastatische castratieresistente prostaatkanker (nmCRPC) en gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC).

Ontworpen voor gebruiksgemak en efficiëntie, overtreft de Isoprotrace kit traditionele op modules gebaseerde synthesesmethoden. Met een aanzienlijk verkorte bereidingstijd zorgt de kit voor een snelle en naadloze productie, wat de workflow in klinische omgevingen verbetert.

De heldere en kleurloze oplossing (die aan strenge kwaliteitsspecificaties voldoet) garandeert een radiochemische zuiverheid van $\geq 97\%$ en een radio-labelingsopbrengst van $\geq 99\%$, waardoor de hoogste standaarden van patiëntveiligheid en diagnostische nauwkeurigheid worden gewaarborgd.

Isoprotrace wordt geproduceerd volgens de Good Manufacturing Practices (GMP). Verder wordt het geleverd in een handige verpakking met vijf flacons, zonder dat er extra reagentia, pH-aanpassingen of verwarmingsstappen nodig zijn. De gebruiksvriendelijkheid en de robuuste prestaties maken van Isoprotrace een onmisbaar hulpmiddel voor zorgprofessionals in de strijd tegen prostaatkanker. Voor meer gedetailleerde informatie over het product of de distributie in Nederland, neem contact op met PI Medical via de QR-code.



Benieuwd naar de mogelijkheden?
Scan dan de QR-code.

Naam van het geneesmiddel: Isoprotrace 10 microgram, kit voor radiopharmaceutisch preparaat. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke injectieflacon bevat gozetotidetrifluoracetaat, overeenkomend met 10 microgram gozetotide. **Lijst van hulpstoffen:** Gehydrolyseerde gelatine Natriumacetaat, watervrij Natriumchloride. **Therapeutische indicaties:** Na radioactieve labeling met gallium(68Ga)chlorideoplossing is gallium(68Ga)gozetotide geïndiceerd voor de detectie van prostaatspecifiek membraanantigeen- (PSMA-) positieve laesies met positronemissietomografie (PET) bij mannen met prostaatkanker in de volgende klinische settings: primaire stadiëring van patiënten met hoog-risico-prostaatkanker voorafgaand aan primaire curatieve therapie; vermoedelijk recidief van prostaatkanker op basis van verhoogde serumwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA) na primaire curatieve therapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de eerder vermelde hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het radioactief gelabelde radiofarmaca. **Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:** Op basis van de uiterst lage massadosis van niet meer dan 10 mcg per dosis wordt niet verwacht dat gallium(68Ga)gozetotide een klinisch significante interactie met andere geneesmiddelen heeft (zie rubriek 5.2). Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Voor patiënten die diagnostische onderzoeken met gallium(68Ga)gozetotide ondergaan, wordt het op empirische basis niet aanbevolen om de behandeling te stoppen. **Ongewenste effecten:** Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met de inductie van kanker en de mogelijkheid van ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis, die voortkomt uit de toediening van een gemiddelde activiteit van 2 MBq/kg aan een man van 80 kg, 3,5 mSv bedraagt, worden deze bijwerkingen verwacht met een lage waarschijnlijkheid. Milde tot matige bijwerkingen kwamen voor bij patiënten die gallium (68Ga) gozetotide ontvingen. De meest gemelde reacties waren vermoeidheid, hoofdpijn, injectieplaatsreacties, misselijkheid en uitslag. Ongebruikelijke bijwerkingen ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) zijn hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, slapeloosheid, misselijkheid, diarree, dysfaagie, uitslag, vermoeidheid en injectieplaatsreacties. **Houder van de handelsvergunning:** Bilvel Pharma ApS, Slotsmarken10, 2970 Hørsholm, Denemarken. **In het register ingeschreven onder:** Nederland: RVG 130527. **Algemene classificatie voor levering:** op recept. **Datum van laatste goedkeuring:** 03.2024.

PI Medical Diagnostic Equipment B.V.

Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands

† +31 (0)162 72 91 02 • e info@pi-medical.nl • i www.pi-medical.nl

 **PI medical**
Partners in Imaging

Het ontketenen van het succes van FAP gerichte radionuclidetherapie bij pancreascarcinoom

Interview met Dr. Sanne van Lith, Radboudumc, Nijmegen



Dr. Sanne van Lith (Arnhem, 1988) heeft Biomedische Wetenschappen gestudeerd aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Vervolgens heeft zij haar promotieonderzoek gedaan naar nanobody-gebaseerde conjugaten voor toepassing in tumor-gerichte fotodynamische therapie op de afdeling Pathologie van het Radboudumc. Daarna is zij begonnen als post-doc onderzoeker op de afdeling Medische Beeldvorming van het Radboudumc, waar zij in 2022 gestart is aan een tenure track met het onderwerp radionuclidetherapie van targeted therapieën in oncologie. Recent heeft ze een Veni beurs van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) gekregen, om het succes van FAP gerichte radionuclidetherapie bij pancreascarcinoom een boost te geven.

FAP is momenteel een hot topic binnen de nucleaire geneeskunde en onze lezers zijn ongetwijfeld nieuwsgierig zijn naar jouw plannen op dit gebied. Wat ga je doen en wat maakt jouw project uniek?

Momenteel zijn er verschillende small molecule FAP radiotracers beschikbaar die veelbelovende resultaten laten zien op het gebied van beeldvorming. Een belangrijke beperking van deze radiotracers voor toepassing in radionuclide therapie is echter dat ze relatief kort in tumoren blijven, waardoor de toegediende stralingsdosis beperkt is. Daarom werk ik samen met het bedrijf ImaginAb aan de ontwikkeling van een minibody voor FAP gerichte radionuclide therapie. Dit minibody is ongeveer honderd keer groter dan de huidige small molecule tracers en circuleert daardoor langer in de bloedbaan. In een orthotoop muismodel voor pancreascarcinoom hebben wij gezien dat het minibody tot minstens 72 uur in de tumor blijft. Dit leidt tot een veel hogere stralingsdosis in de tumor en mogelijk een beter therapeutisch effect. Binnen het Veni project ga ik dit minibody, gelabeld met vier verschillende therapeutische nucliden, testen in het orthotope tumormodel. Ik ga uitgebreid onderzoeken wat de effecten van deze tracers zijn, omdat ik ervan overtuigd ben dat wanneer we, door beter inzicht te krijgen in de werking ervan, betere therapeutische strategieën voor patiënten kunnen ontwikkelen.

Kun je iets meer vertellen over het muismodel dat je gebruikt en waarom dit zo belangrijk is voor FAP onderzoek?

In samenwerking met de groep van prof. Jens Siveke en dr. Marija Trajkovic-Arsic in University Hospital Essen hebben wij een orthotoop model voor pancreaskanker ontwikkeld. In dit model injecteren we slechts 5000 tumorcellen direct in de pancreas, waarna zich in enkele weken solide tumoren ontwikkelen met een zeer dicht tumorstroma. Een belangrijke eigenschap van dit model is de hoge expressie van FAP op de geactiveerde fibroblasten in het stroma. Dit maakt het een relevant model om de biologische effecten van FAP gerichte radionuclidetherapie te onderzoeken, omdat het nauwkeuriger de situatie in menselijke tumoren nabootst dan modellen met FAP overexpressie op de tumorcellen zelf, die tot nu toe vaak worden gebruikt.

Dit project richt zich op pancreaskanker, maar is de opgedane kennis ook te vertalen naar andere ziektebeelden? En wat zouden we daar in de toekomst dan mee kunnen?

FAP expressie is niet beperkt tot pancreaskanker; het komt in het overgrote deel van epitheliale tumoren voor op geactiveerde fibroblasten. Voorbeelden hiervan zijn hoofd-halskanker, borstkanker, slokdarmkanker en darmkanker. Daarnaast wordt FAP in hoge mate tot expressie gebracht op de tumorcellen van verschillende

subtypes van sarcoom. FAP tracers worden daarom ook uitgebreid getest in de beeldvorming van deze tumortypes, en de resultaten zijn veelbelovend. Zodra wij een geschikte therapeutische tracer hebben ontwikkeld, kan deze mogelijk worden ingezet voor de behandeling van al deze tumortypes.

Welke radioisotopen heb je geselecteerd voor het onderzoek en waarom?

Binnen dit project ga ik vier verschillende therapeutische radioisotopen gebruiken: bèta-emitter lutetium-177, de bèta- en auger-emitter terbium-161 en de alfa-emitters actinium-225 en lood-212. Deze radioisotopen hebben elk unieke fysische eigenschappen zoals halfwaardetijd, en zenden deeltjes uit met verschillende linear energy transfer en dracht in weefsel. Deze eigenschappen kunnen leiden tot verschillende biologische effecten, en ik wil in dit project onderzoeken wat deze effecten zijn. Een langere dracht kan bijvoorbeeld voordelig zijn omdat hiermee niet alleen de geactiveerde fibroblasten, maar ook de tumorcellen kunnen worden vernietigd. Anderzijds zijn geactiveerde fibroblasten vaak resistent tegen bijvoorbeeld uitwendige bestraling. In dat geval zouden hoogenergetische alfadeeltjes met kortere dracht effectiever kunnen zijn. Daarnaast zou er een verschil in immunomodulatie kunnen zijn tussen de verschillende isotopen. Dit zijn enkele van de vragen die ik in dit project hoop te beantwoorden. De informatie die uit deze studie voortkomt, kan ook waardevol zijn voor de ontwikkeling van andere tracers voor radionuclidetherapie.

Wat is jouw grootste uitdaging in dit project?

In dit preklinische project, waarin we vier verschillende radionucliden

vergelijken, vormt de planning van de experimenten waarschijnlijk een uitdaging. We zijn afhankelijk van de levering van diverse radionucliden en de groei van tumoren in muizen, wat allemaal op het juiste moment moet samenvallen voor een succesvol experiment. Dit vereist nauwkeurige voorbereiding en samenwerking van veel onderzoekers binnen onze afdeling, evenals flexibiliteit wanneer nodig. Gelukkig hebben we inmiddels ervaring opgedaan en zijn we goed ingespeeld op deze uitdagingen. Naast de organisatorische aspecten, is het opzetten van een volledig nieuwe techniek voor de analyse van onze experimenten, zoals spatial sequencing, en het correct interpreteren van de verkregen data een weliswaar uitdagende maar ook zeer interessante taak. Het is cruciaal om de juiste mensen met de juiste expertise, zoals bioinformatici, bij ons project te betrekken. Ik ben ervan overtuigd dat deze data zeer waardevolle informatie zal opleveren.

Een Veni subsidie is een belangrijke mijlpaal in de carrière van een jonge wetenschappelijke onderzoeker. Wat betekent dit voor jou?

Tot nu toe heb ik als post-doc voornamelijk gewerkt aan projecten waarbij ik co-aanvrager was, of waarin ik betrokken was vanwege mijn expertise in fotodynamische therapie. Daarnaast heb ik een aantal kleine subsidies verworven, waarmee ik stappen heb gezet op het gebied van FAP gerichte therapieën bij pancreaskanker. Ik heb het muismodel opgezet en verschillende tracers in deze modellen getest. De data met het minibody zijn zo veelbelovend dat ik enthousiast was om dit verder te onderzoeken in een nieuw project. Dit toegekende Veni-project betekent dat ik hier daadwerkelijk vooruitgang

in kan boeken; het voelt als het begin van mijn eigen onderzoekslijn en de uitvoering van mijn eigen ideeën. Na zo'n lange periode van voorbereidend werk en de nauwkeurige voorbereiding van deze aanvraag en onderzoeksplannen, ben ik er helemaal klaar voor!

Als we vijf jaar vooruitgaan in de tijd, en je kijkt terug, wat hoop je dan bereikt te hebben met deze Veni? Waar zou je het meest trots op zijn?

Ik hoop dat we over vijf jaar veel meer inzicht hebben in het werkingsmechanisme van FAP gerichte radionuclidetherapie, niet alleen voor dit minibody maar ook voor andere FAP gerichte tracers. Mijn doel is om aan het einde van het Veni-project deze inzichten te vertalen naar de meest effectieve behandelstrategie, waarbij we een weloverwogen keuze maken voor een specifiek nuclide of een bepaalde combinatietherapie. Hopelijk leiden deze bevindingen tot vervolgprouwen waarin we deze strategieën kunnen testen, zodat we na vijf jaar de eerste stappen richting klinische toepassing kunnen zetten. Ik zou trots zijn als de kennis uit dit project op de lange termijn daadwerkelijk resulteert in klinische toepassingen die patiënten helpen. ♦

[¹⁸F]flurpiridaz: ervaringen in de klinische praktijk

M.E. Hol, MD¹; A.J.A.T. Braat, MD, PhD^{1,2}; D.N.J. Wyndaele, MD³

¹Afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ²Afdeling nucleaire geneeskunde, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam, ³Onafhankelijk nucleair geneeskundige, Assen

Hoewel ^{99m}Tc-gelabelde tracers met SPECT/CT nog steeds de hoeksteen vormen in de diagnostiek van coronairlijden en de detectie van myocardiale ischemie, wint perfusie-beeldvorming met PET steeds meer terrein vanwege de superieure spatiële resolutie en de mogelijkheid tot myocardiale bloodflow (MBF) kwantificatie. Ondanks deze voordelen zijn er echter verschillende beperkingen van de momenteel beschikbare PET-perfusietracer die hun brede toepassing in de klinische praktijk hebben belemmerd. Zo vereisen de korte halfwaardetijden van de isotopen in de meest gangbare tracers ([¹⁵O]water en [¹³N]ammonia) dat er een cyclotron ter plaatse beschikbaar is, of dat er gebruik wordt gemaakt van kostbare generatoren (⁸²Rb), wat de toegankelijkheid beperkt. Deze beperkingen benadrukken de noodzaak voor de ontwikkeling van nieuwe PET-tracers die deze uitdagingen kunnen overwinnen en bredere klinische inzet mogelijk maken.

[¹⁸F]flurpiridaz

[¹⁸F]flurpiridaz is een nieuwe PET-tracer die wordt ingezet in de diagnostiek naar coronairlijden en myocardiale ischemie. [¹⁸F]flurpiridaz grijpt aan op mitochondriaal complex I, een werkingsmechanisme dat gelijkenissen heeft met dat van [^{99m}Tc]Tc-sestamibi.

[¹⁸F]flurpiridaz heeft een langdurige ontwikkeling doorgemaakt. Na een reeks preklinische studies, sinds

de ontwikkeling in 2007, werd de eerste fase 1 trial gepubliceerd in 2011, waarin werd gekeken naar de veiligheid, biodistributie en beeldkarakteristieken van de tracer. De eerste fase 3 studie, bekend als de 301-trial, werd uiteindelijk in 2020 gepubliceerd (1). Deze studie onderzocht de sensitiviteit en specificiteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET in vergelijking met SPECT voor het identificeren van coronairlijden en myocardiale ischemie. MBF kwantificatie werd in de beoordeling niet meegenomen. In totaal werden 795 patiënten geïncubeerd met verdenking op of bekend coronairlijden. De sensitiviteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET voor het detecteren van een stenose van ≥50% op coronaire angiografie (CAG) was 71.9%, wat significant hoger is dan voor SPECT (53.7%; $p < 0.0001$). De specificiteit voldeed echter niet aan het vooraf vastgestelde non-inferioriteitscriterium (76.2% vs. 86.8; p NS). Daarnaast toonde [¹⁸F]flurpiridaz PET een significant betere beeldkwaliteit (89.1% vs. 73.9%; $p < 0.01$) en diagnostische zekerheid (86.2% vs. 79.9%; $p < 0.001$) dan SPECT. De AURORA-studie, het tweede fase 3 onderzoek, werd gepubliceerd in 2023 en vergeleek de prestaties van [¹⁸F]flurpiridaz PET met die van SPECT bij het opsporen van coronairlijden (2). In totaal werden 578 patiënten geëvalueerd, met vooraf gespecificeerde subgroep analyses voor vrouwen, diabeten en patiënten met obesitas (BMI >30 kg/m²). Ook in deze studie werd de MBF

kwantificatie niet meegenomen. Deze studie vond een significant hogere sensitiviteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET in vergelijking met SPECT (80.3% vs. 68.7%; $P = 0.0003$) voor de detectie van een stenose van ≥50% op CAG, en de specificiteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET was in deze non-inferieur aan die van SPECT (63.8% vs. 61.7%; $P = 0.0004$). Een subgroep analyse benadrukte daarnaast de aanvullende voordelen van [¹⁸F]flurpiridaz voor specifieke patiëntengroepen, zoals vrouwen en mensen met obesitas, waar SPECT vaak beperkingen vertoont door technische uitdagingen en beeldartefacten (tabel 1).

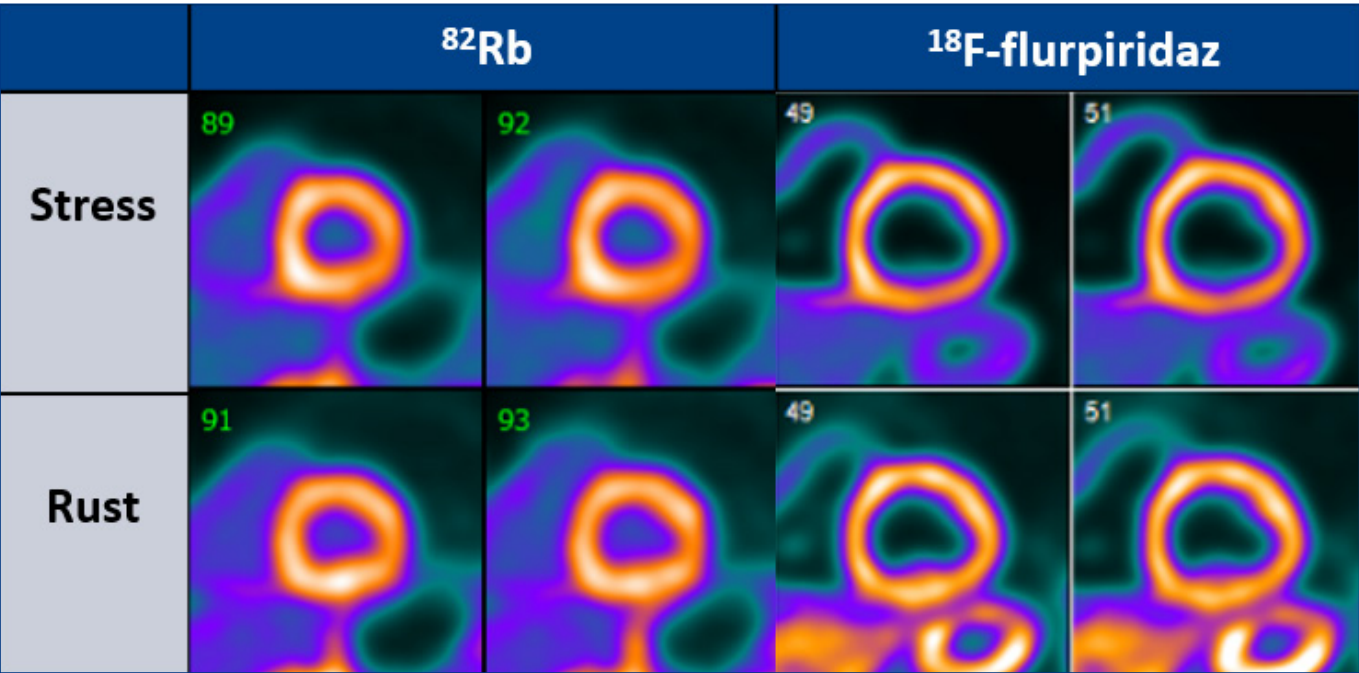
Naast de technische voordelen door het gebruik van PET, heeft het gebruik van [¹⁸F] als isotoop aanvullende voordelen. Dankzij een halfwaardetijd van 109 minuten kan [¹⁸F]flurpiridaz worden getransporteerd vanuit een regionaal cyclotron, waardoor het in meer ziekenhuizen inzetbaar is (welke geen cyclotron of ⁸²Rb-generator tot hun beschikking hebben). Bovendien heeft [¹⁸F]flurpiridaz in vergelijking met andere beschikbare PET tracers (⁸²Rb en [¹³N]ammonia) meerdere voordelen zoals een kortere positronrange en een hogere myocardiale extractiefractie van 94% (3), zie ook het overzicht in tabel 2. Deze eigenschappen resulteren in een superieure spatiële resolutie en een nauwkeurigere kwantificatie van de myocardiale bloodflow. Figuur 1 toont de superieure beeldkwaliteit van [¹⁸F]flurpiridaz PET in vergelijking met ⁸²Rb PET bij een patiënt.

Tabel 1. Sensitiviteit en specificiteit voor [¹⁸F]flurpiridaz PET perfusie imaging in vergelijking met SPECT perfusie imaging voor verschillende subgroepen. Opmerking: Aangepast van Maddahi J,et al. Flurpiridaz F-18 PET Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2023;Oct,17;82(16):1598-1610.

	Sensitiviteit, %			Specificiteit, %		
	PET	SPECT	p Waarde	PET	SPECT	p Waarde
Totaal CAD (n=578)	80.3	68.7	0.0003	63.8	61.7	0.0004
Vrouwen (n=188)	82.9	65.9	0.0448	72.8	66.0	0.0004
BMI ≥30 kg/m ² (n=298)	76.9	69.2	0.0641	66.9	61.9	0.0010
Diabetes (n=194)	75.8	71.4	0.2164	61.2	51.5	0.0006

Tabel 2. Karakteristieken van de verschillende cardiale PET tracers. Opmerking: aangepast van Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. Semin Nucl Med. 2014 Sep;44(5):333-43.

	¹⁵ O-water	¹³ N-ammonia	⁸² Rb	¹⁸ F-flurpiridaz
Halfwaardetijd (min)	2.06	9.96	1.25	109
Productie	Cyclotron	Cyclotron	Generator	Cyclotron
Positron range (mm)	4.14	2.53	8.6	1.03
Resolutie	Gemiddeld	Gemiddeld - hoog	Laag	Hoog
Myocardiale extractie fractie (%)	100	80	65	94



Figuur 1. Voorbeeld van een patiënt met een ⁸²Rb PET, vervaardigd op 11-08-2022, en [¹⁸F]flurpiridaz PET, vervaardigd op 05-03-2024. Voor attenuatie gecorrigeerde beelden.

Scanprotocol

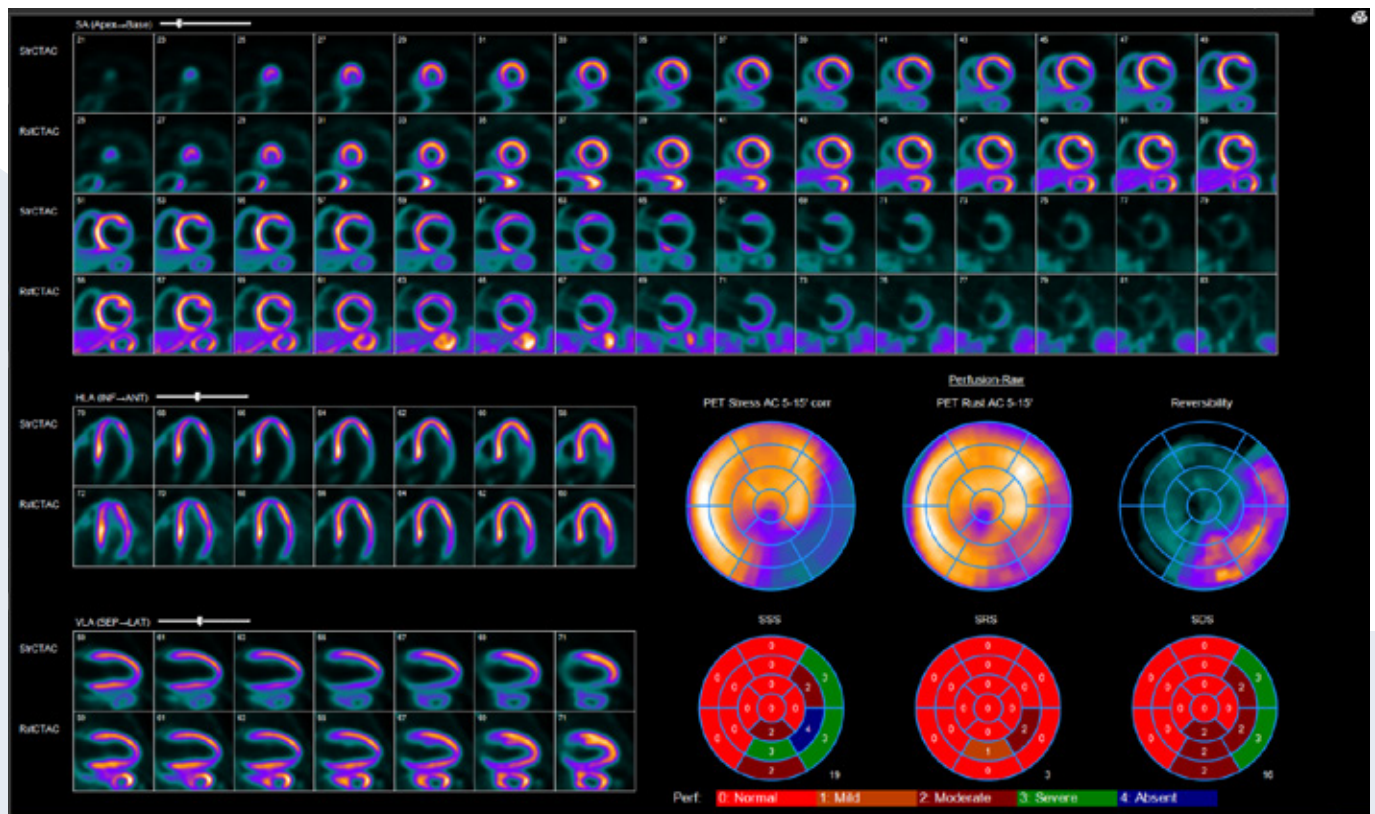
Het scanprotocol dat we hanteren in het UMC Utrecht volgt het protocol van de AURORA-studie. Voor de beeldvorming wordt [^{18}F]flurpiridaz toegediend in een dosis van 110 MBq tijdens de rustfase en 240 MBq tijdens de stressfase. Er wordt een tijdsinterval van 60 minuten aangehouden tussen de rust- en stressbeeldvorming. Alle stressbeeldvorming wordt uitgevoerd met farmacologische stress, waarbij gebruik wordt gemaakt van adenosine (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 6 minuten continue infusie) of regadenoson (400 μg , langzame toediening). Dit geeft naast de statische beelden de mogelijkheid tot dynamische imaging. Dankzij de halfwaardetijd van [^{18}F]flurpiridaz is het echter ook mogelijk om het onderzoek uit te voeren middels inspanningsergometrie, waarbij enkel statische images kunnen worden verkregen.

De dynamische en statische beelden kunnen vervolgens worden geanalyseerd met behulp van een speciaal softwarepakket voor cardiale PET-analyse, waarin zowel bewegingscorrectie als correctie voor residuele activiteit zijn opgenomen. De gegevens van de dynamische beelden, zowel in rust als tijdens farmacologische stress, kunnen door middel van een drie compartimentenmodel worden gebruikt voor de kwantificatie van de MBF. MBF tijdens stress, uitgedrukt in $\text{ml}/\text{min}/\text{g}$ weefsel, en myocardiale flowreserve ($\text{MFR} = \text{MBF}_{\text{stress}} / \text{MBF}_{\text{rust}}$) kunnen hierdoor gebruikt worden bij de interpretatie van de beelden. Dit geeft de mogelijkheid om de functionele ernst van de coronaire stenose beter te beoordelen. Dit is met name waardevol in situaties waar statische beelden tekortschieten, zoals bij gebalanceerd drievatslijden

en microvasculaire dysfunctie. Harde cut-off waarden voor de MBF en MFR zijn bij gebrek aan validatie niet beschikbaar. Wel weten we vanuit de literatuur dat bij gezonde individuen de MBF in stress hoger is dan $2.3 \text{ ml}/\text{min}/\text{g}$ en de MFR hoger is dan 3.0 (4).

Casus

Een 58-jarige man met een blanco cardiale voorgeschiedenis presenteert zich op de polikliniek cardiologie in verband met per toeval ontdekte ventriculaire extrasystolen. Patiënt heeft geen symptomen. Holteronderzoek toont een prematuur ventriculaire complex (PVC) burden van 10,6%. De PVC's zijn monomorf en lijken een origine te hebben vanuit de inferolaterale wand. De [^{18}F]flurpiridaz PET, zoals weergegeven in figuur 2, toont tijdens stress een perfusiedefect in de inferolaterale wand, hetgeen



Figuur 2. Statische images in stress en in rust.

gedeeltelijk irreversibel is. De summed difference score (SDS), de maat voor reversibiliteit, bedraagt 16. De MBF kwantificatie is weergegeven in tabel 3. De MBF tijdens stress toont in het LCX stroomgebied een waarde van 1.4 ml/min/g met een MFR van 2.2. In de overige stroomgebieden wordt een normale MBF en MFR gezien.

Het beeld past bij ischemie in het LCX stroomgebied, deels irreversibel. Patiënt ging op voor een CAG, welke is weergegeven in figuur 3. De CAG toont een pinpoint stenose in de LCX, welke werd behandeld middels een percutane coronaire interventie (PCI) met goed resultaat.

Casus

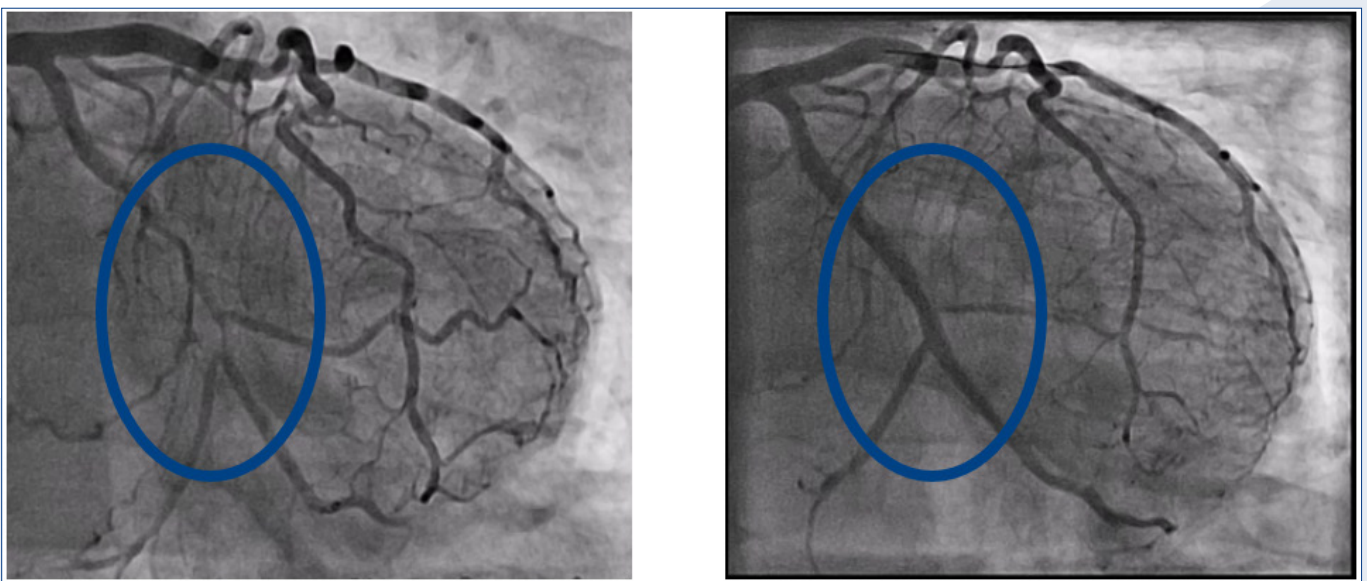
Een 67-jarige man presenteert zich op de polikliniek cardiologie in verband met klachten van pijn op de borst bij inspanning. De patiënt heeft een uitgebreide vasculaire voorgeschiedenis, waaronder meerdere TIA's, uitgebreid perifeer vaatlijden waarvoor meerdere stentplaatsingen en een abdominaal aneurysma.

De [^{18}F]flurpiridaz PET, zoals weergegeven in figuur 4, toont tijdens stress enigszins verminderde perfusie in het inferoseptale gebied, hetgeen normaliseert in rust. In de overige wanden zijn geen overtuigende perfusiedefecten zichtbaar. De SDS is in deze casus gelijk aan 1.

De MBF kwantificatie is weergegeven in tabel 4. De MBF tijdens stress toont in alle stroomgebieden een waarde rond de 1.0 ml/min/g met een gemiddelde MFR van 1.2. Voor een dergelijke verlaging van zowel MBF als MFR zijn diverse oorzaken mogelijk, waarbij het van belang is om een inadequate respons op de farmacologische stressor uit te sluiten. Een nuttige indicator om de effectiviteit van de stressor te beoordelen is het zogenaamde 'splenic switch-off sign', dat verwijst naar een verminderde activiteitsstapeling in de milt tijdens de stressfase van de myocardiale perfusie PET-scan. Dit verschijnsel wordt veroorzaakt door een

Tabel 3. Myocardiale bloodflow kwantificatie.

	^{15}O -water	^{13}N -ammonia	^{82}Rb	^{18}F -flurpiridaz
Halfwaardetijd (min)	2.06	9.96	1.25	109
Productie	Cyclotron	Cyclotron	Generator	Cyclotron
Positron range (mm)	4.14	2.53	8.6	1.03
Resolutie	Gemiddeld	Gemiddeld - hoog	Laag	Hoog
Myocardiale extractie fractie (%)	100	80	65	94



Figuur 3. CAG bij patiënt voor en na PCI.

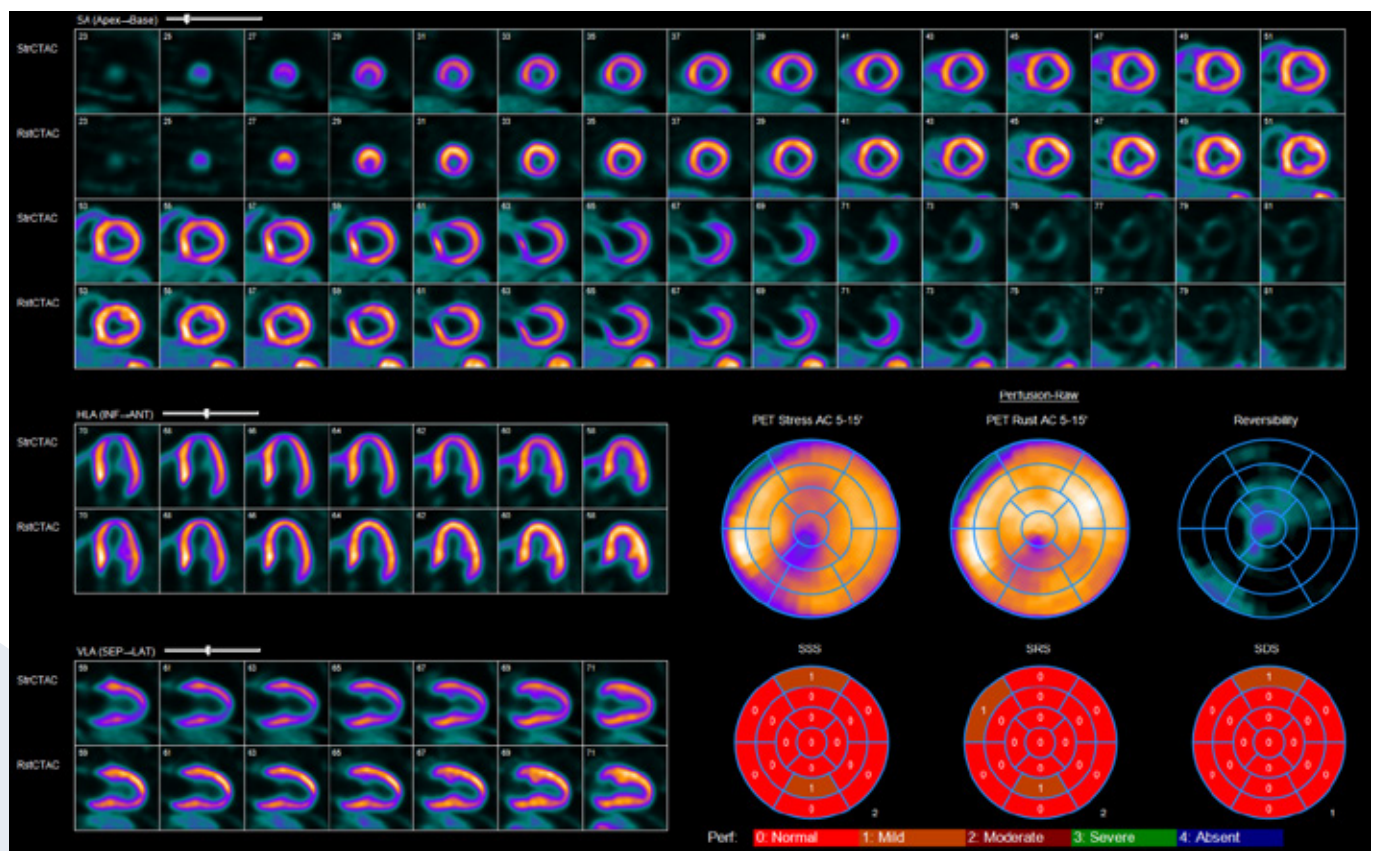
herverdeling van de bloedstroom als reactie op farmacologische stress en wordt beschouwd als een teken van adequate stressinductie. In figuur 5 zien we bij onze patiënt duidelijk verminderde activiteit in de milt ten gevolge van adenosine, hetgeen wijst op een adequate stressrespons. De gated beelden laten daarnaast

een reële verlaging zien van de ejectiefractie tijdens stress; van 65% naar 53%. Al deze bevindingen bij elkaar maken de diagnose drievatslijden het meest waarschijnlijk. De patiënt is doorverwezen voor een CAG. De CAG toonde een chronische totale occlusie van de rechter coronair arterie (RCA) en een significante

stenose van de hoofdstam naar de linker anterior descendens (LAD). De patiënt is nu in de work-up voor een coronaire bypassoperatie (CABG).

Pitfalls bij interpretatie

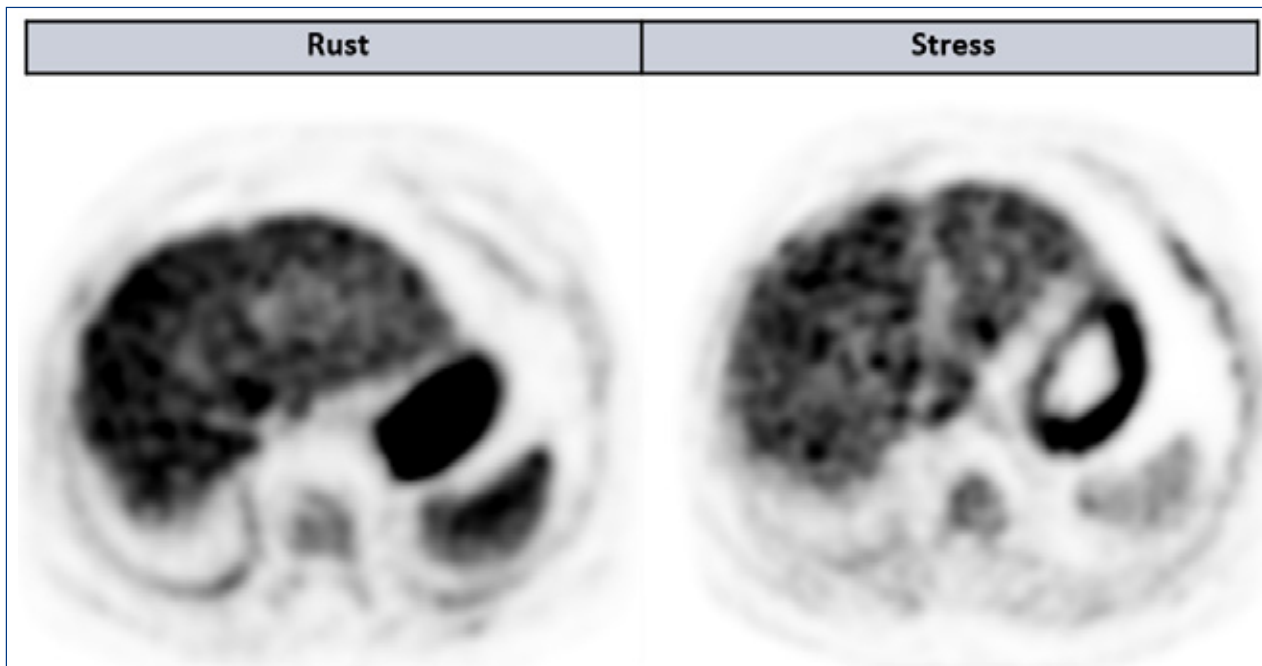
Het is belangrijk om de mogelijke pitfalls te onderkennen wanneer gestart wordt met [^{18}F]flurpiridaz PET



Figuur 4. Statische images in stress en in rust.

Tabel 4. Myocardiale bloodflow kwantificatie.

Stroomgebied	Flow (ml/min/g)		
	MBF stress	MBF rust	MFR
LAD	1.09	0.91	1.19
LCX	1.04	0.96	1.08
RCA	1.04	0.85	1.21
Totaal	1.05	0.89	1.18

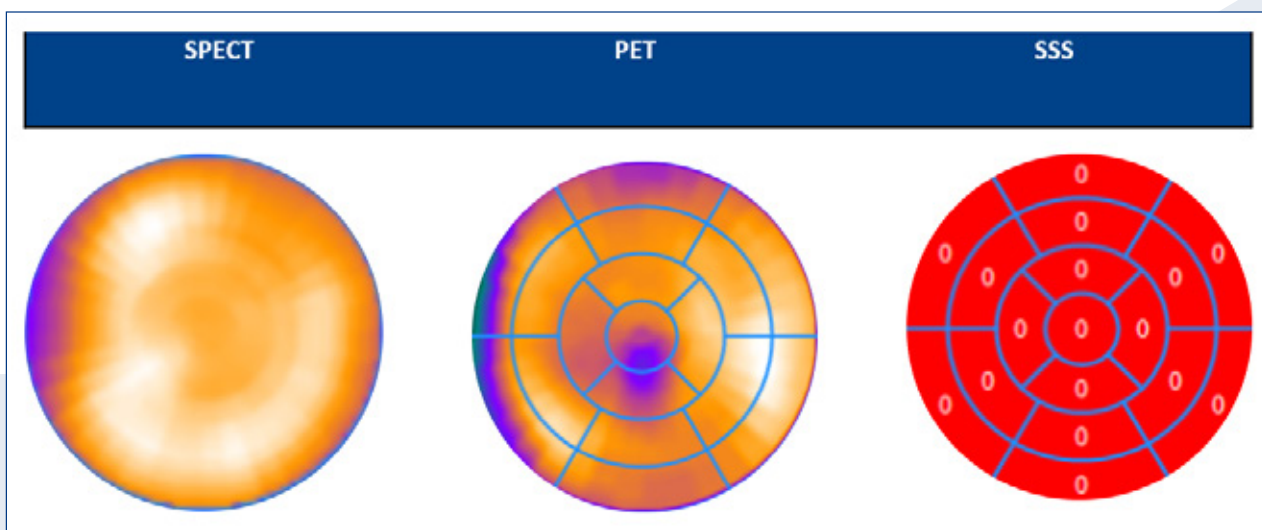


Figuur 5. Splenic switch-off sign; indicatie van een adequate stressrespons.

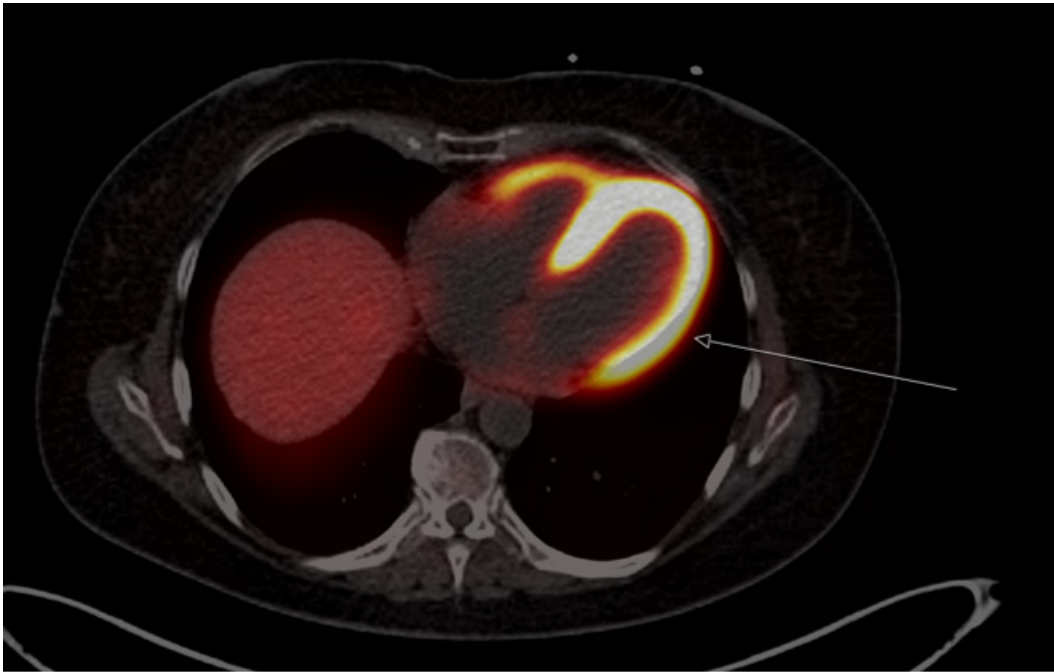
perfusie imaging. Een [^{18}F]flurpiridaz PET studie toont fysiologisch minder activiteit in de apex, als gevolg van apical thinning, hetgeen samenhangt met de hoge resolutie van [^{18}F]flurpiridaz (figuur 6). Deze apical thinning kan makkelijk verkeerd geïnterpreteerd worden, wanneer men

hier niet mee bekend of aan gewend is. Bovendien maakt de hoge resolutie van [^{18}F]flurpiridaz PET de beelden gevoeliger voor patiëntbeweging en ademhalingsbeweging, hetgeen leidt tot typische artefacten in de statische beelden. Hieraan gerelateerd kan er ten gevolge van patiëntbeweging

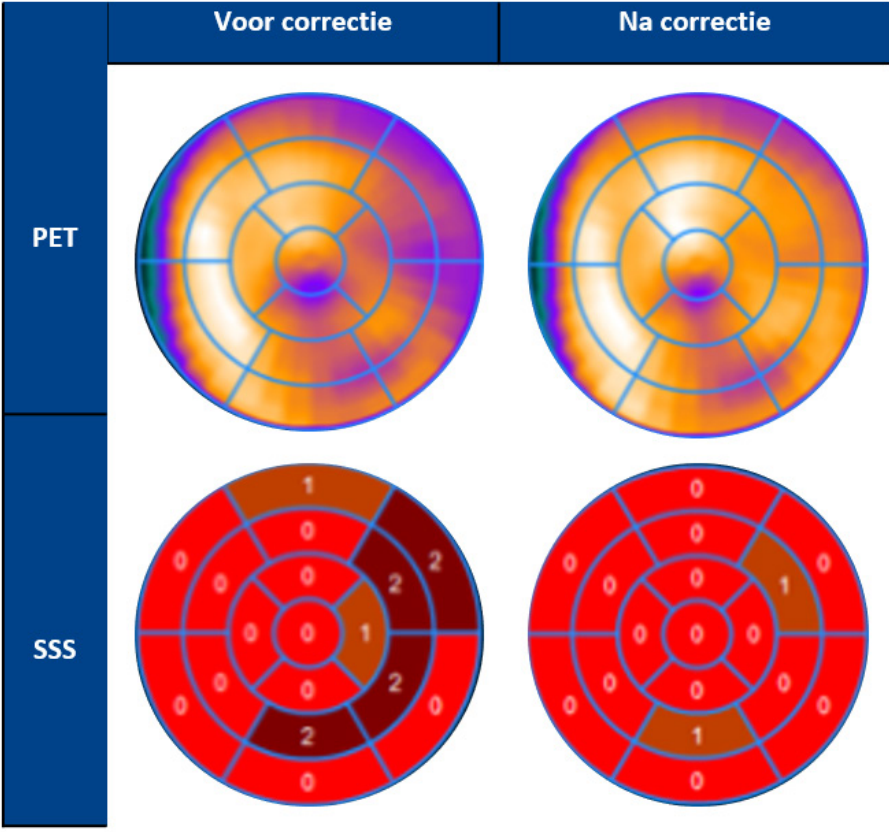
sprake zijn van misregistratie tussen PET en CT, wat leidt tot fout positieve uitslagen. Figuur 7 toont een voorbeeld van misregistratie tussen PET en CT. Dit dient te worden gecorrigeerd op de ruwe data om zodoende een foutieve diagnose van ischemie te voorkomen (figuur 8).



Figuur 6. Polar map van een normale [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-tetrofosmin SPECT studie en een normale [^{18}F]flurpiridaz PET studie. SSS = summed stress score.



Figuur 7. Misregistratie tussen PET en CT, waarbij de laterale wand projecteert in de long.



Figuur 8. Polar map van de [¹⁸F]flurpiridaz PET studie voorafgaand versus na de correctie van de misregistratie.

Limitaties

Op dit moment wordt [^{18}F]flurpiridaz verstrekt op basis van 'named-patient use', hetgeen resulteert in een beperkte productiecapaciteit. Door de huidige beperkte productie is er onvoldoende aanbod om aan de groeiende vraag te voldoen. Dit probleem wordt verder versterkt door het feit dat de goedkeuring van zowel de FDA als de EMA nog in behandeling is. Momenteel is het voor het UMC Utrecht slechts mogelijk om drie patiënten per week te scannen. Daarnaast zijn er op dit moment beperkte softwarepakketten en referentiedata beschikbaar, wat de situatie bemoeilijkt. Er is een dringende behoefte aan validatiestudies voor de kwantificatie van myocardiale bloodflow.

Een andere belangrijke beperking betreft de kosten. Naast de kosten van de tracer zelf, vormen de benodigde of eventueel wenselijke extra opties voor de PET-scanner, zoals ECG-triggering, breath-gating of data-driven motion correction, een financiële investering.

Conclusie

[^{18}F]flurpiridaz biedt mogelijk een oplossing voor centra zonder toegang tot een cyclotron of generator om myocardiale PET/CT met kwantificatie uit te voeren bij patiënten met een vermoeden van of bekend coronairlijden. Deze tracer biedt een superieure spatiële resolutie vergeleken met SPECT-tracers en ^{82}Rb . Echter, [^{18}F]flurpiridaz heeft ook enkele beperkingen, waarvan de beperkte productiecapaciteit op dit moment de voornaamste is. De verwachting is dat dit zal veranderen zodra het product commercieel beschikbaar wordt. ♦

Referenties

1. Maddahi J, Lazewatsky J, Udelson JE, et al. Phase-III Clinical Trial of Fluorine-18 Flurpiridaz Positron Emission Tomography for Evaluation of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jul 28;76(4):391-401
2. Maddahi J, et al. Flurpiridaz F-18 PET Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2023;Oct,17;82(16):1598-610
3. Maddahi J, Packard RR. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med*. 2014 Sep;44(5):333-43
4. Moody JB, Poitrasson-Rivière A, Hagio T, et al. Added value of myocardial blood flow using ^{18}F -flurpiridaz PET to diagnose coronary artery disease: The flurpiridaz 301 trial. *J Nucl Cardiol*. 2021 Oct;28(5):2313-29

Race against the clock

Interview with Dr. Anna Pees, Amsterdam UMC



Dr. Anna Pees (Mainz, Germany) obtained her BSc and MSc degree in Biomedical Chemistry at the Johannes Gutenberg University (Mainz, Germany). From 2016-2021 she pursued her PhD at AmsterdamUMC (Amsterdam, The Netherlands) under supervision of Prof. Dr. D. J. Vugts and Prof. Dr. A. D. Windhorst on the topic of ^{18}F -labelled trifluoromethyl groups. After having briefly worked as a product specialist at BV Cyclotron VU (Amsterdam, The Netherlands) in 2021, she started a postdoctoral fellowship under Prof. Dr. N. Vasdev at the Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) (Toronto, Canada) where she worked on the development of PET tracers for imaging the endocannabinoid system and other CNS targets. She has recently been awarded a Veni grant to return to AmsterdamUMC for a postdoctoral fellowship on the development of radiolabelling strategies for the short-lived radionuclide oxygen-15.

Race against the clock! That sounds like a challenging project. Could you briefly explain the goal of your Veni research?

My Veni project aims to develop new radiolabelling strategies with the underexplored radionuclide oxygen-15 to synthesise radiotracers for positron emission tomography. The title of my project refers to the ultrashort half-life of oxygen-15, which is just about two minutes. This means it will be literally a race against the clock to have a ^{15}O -labelled PET tracer synthesised and imaged before the activity has decayed. Commonly used PET nuclides have much longer half-lives, e.g. fluorine-18 has a half-life of two hours, which leaves more time for synthesis and imaging. But the short half-life has also its advantages and I like the added challenge.

Oxygen-15 is a relatively unknown radioisotope. Can you tell us more about it? How did you come up with the idea to use this for your research?

As I already mentioned, oxygen-15 is a PET nuclide with an ultrashort half-life. This makes working with it very challenging and therefore the radionuclide has not been used much so far, except as flow tracer in form of ^{15}O -labelled water. With all the recent innovations in the field, such as the new total body PET scanners that are much more sensitive and can image at low tracer doses, and all the automated synthesis equipment as well as dedicated cyclotrons for oxygen-15 production, imaging with oxygen-15 has become much

more feasible. The only missing part is the radiochemistry, the synthesis strategies for ^{15}O -labelled PET tracers. And this is exactly what I would like to develop in my Veni project. What fascinates me most about this project is on the one hand the challenge of the time pressure, which necessitates an extremely efficient and easily applicable process. On the other hand, I love the novelty of the project. So little is known on oxygen-15 chemistry and there is a lot to discover. I think the radionuclide has a huge potential.

What is your biggest challenge in this project?

I think the biggest challenge – but also a huge opportunity – is that this project will require to ‘think outside the box’. The way we typically approach PET tracer synthesis and imaging will not work for oxygen-15 because of the ultrashort half-life. The project will need creative new approaches for radiosynthesis, quality control and imaging protocols. This is challenging but also offers the chance to explore exciting new techniques and bring them into the PET field.

Even though this is very fundamental research, you probably have a vision of how this could eventually impact patients. Can you elaborate on that?

Eventually, the goal of the project is to have a positive impact in healthcare. For the patient, the ultrashort half-life of oxygen-15 is actually an advantage: it will enable scanning with multiple target-specific tracers in the same patient on the same day which

will increase accuracy of diagnosis and optimise selection of the right treatment for the right patient at the right time. The patients will also profit from safer PET scans with oxygen-15 since the radiation burden will be strongly reduced. As an example, an [^{18}F]FDG PET scan results in a radiation exposure of around 5-7 mSv while a [^{15}O]H₂O PET scan results in around 0.5 mSv. Also, I will be expanding the radiochemistry toolbox, which will allow us to synthesise new tracers and hopefully image diseases that are currently still challenging to diagnose, such as Parkinson's disease (PD).

You recently completed a post-doc at the Centre for Addiction and Mental Health (CAMH) in Canada, where you conducted research on the endocannabinoid system and other CNS targets. What is the most important thing you learned there, and can you apply it in your research in the Netherlands?

My postdoc in Canada was a great learning experience. After having worked on a fundamental

radiochemistry project for my PhD, my postdoc project was much more applied. Most of my work focused on tracer development and preclinical studies, and two of the tracers I was working with are currently being validated for human use at CAMH. My new postdoc project is now again in the space of fundamental radiochemistry. With the insights I gained during my postdoc at CAMH I understand much better what is needed to make this fundamental research accessible and valuable for the application in the clinic. My aim is to not only expand our scientific knowledge but also to eventually develop something useful for the patient.

A Veni grant is an important milestone in the career of a young scientist. What does it mean to you?

I am extremely honoured and of course very happy to have been awarded a Veni grant. After my postdoc in Canada, this is a great stepping stone to come back to the Netherlands and continue my academic career. I am very passionate

about the field of radiochemistry and PET imaging and hope to contribute to the field with this Veni grant but also in the future in the next steps of my academic career. The Veni grant offers me a unique opportunity to establish myself as an independent researcher with my own research interests.

If we look five years into the future, what do you hope to have achieved with this Veni? What would you be most proud of?

Of course, I hope to have achieved the goal of my proposed research project by having developed synthesis strategies for ^{15}O -labelled PET tracers. But what I really wish and what would make me proud would be if my research on this topic had impact: either in a scientific way, e.g. other researchers joining me to work on oxygen-15 radiochemistry or using my developed ^{15}O -tracers to study diseases, or in the clinic, e.g. in form of more oxygen-15 scans for patients. Nothing is more validating and satisfying for me as a researcher than seeing my work being interesting and useful to others. ♦

FAPI, Where do we stand?

Wetenschappelijke vergadering van de NVNG

De wetenschappelijke voorjaarsbijeenkomst van de NVNG werd op 21 juni 2024 in het Anatomiegebouw te Utrecht gehouden met als thema 'FAPI, where do we stand?'. Na de welkomstwoorden van de voorzitter van de Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen (CWO) drs. Emilia Owers startte de eerste ochtendsessie 'FAPI introduction' van het door de CWO samengestelde programma onder voorzitterschap van drs. Tineke van de Weijer en dr. Yann Seimbille met een presentatie van nucleair radioloog en voorzitter van de werkgroep FAPI dr. Andor van den Hoven (St. Antonius Nieuwegein) over 'Introduction and general use of FAPI'. Vervolgens behandelde onderzoeker dr. Hanyue Ma (Erasmus MC) het onderwerp 'Development & preclinical evaluation of FAPI radiopharmaceuticals'. Tenslotte heeft het duo nucleair radioloog dr. Thiemo van Nijnatten en klinisch radiochemicus dr. Matthias Bauwens van het MUCM+ 'METC approval for FAPI; example of breast cancer imaging' gepresenteerd.

Na de pauze startte de tweede ochtendsessie 'Broad spectrum of the use of FAPI' onder voorzitterschap van dr. Hendrikus Boersma en drs. Christel Brouwer met een presentatie van onderzoeker drs. Bram van Leer (UMCG) betreffende 'FAPI in fibrosis after COVID'. Vervolgens behandelden onderzoekers dr. Myrna van den Bos en dr. Maurice van Duijvenvoorde van het UMC Utrecht in een gezamenlijke presentatie het onderwerp 'Theranostics FAPI & Clinical cases'. De sessie werd afgesloten met de 'Fellowship certificate presentation' door nucleair



Overzicht van het auditorium van het Anatomiegebouw tijdens de eerste sessie van de ochtend.



Sprekers van eerste ochtendsessie met van links naar rechts Matthias Bauwens, Thieme van Nijnatten, Hanyue Ma en Andor van den Hoven.



Sprekers van de tweede ochtendssessie met van links naar rechts Bram van Leer, Myrna van den Bos en Maurice van Duijvenvoorde.



Quido de Lussanet de la Sabloniere (links) van het ErasmusMC krijgt het fellowship certificaat uitgereikt door Arthur Braat (midden) na enkele lovende woorden door Erik Vegt (rechts).

geneeskundige dr. Arthur Braat (UMC Utrecht), voorzitter van de fellowship commissie.

Na een algemene ledenvergadering van de NVNG en de lunchpauze werd in de middag een sessie gehouden onder voorzitterschap van dr. Erik Aarntzen en drs. Emilia Owers met een vijftal korte presentaties. Onderzoeker drs. Mara Veenstra (Erasmus MC) presenteerde 'Intra-arterial PSMA injection using hepatic arterial infusion pump in intrahepatic cholangiocarcinoma, a proof-of-concept study'. Vervolgens presenteerde klinisch fysicus dr. Roel Wierds (MUMC+) 'Development of dose rate conversion coefficients to assess eye lens and cornea radiation dose in ocular contaminations with radionuclides: eye radiation exposure in incidents revisited' gevolgd door Jessie Rijntjes (Rijnstate) met het onderwerp 'Quantitative single-photon emission computed tomography for dose calculation of radioiodine therapy in hyperthyroidism'. De laatste twee presentaties van deze sessie betroffen 'FAPI voor CUP study' door onderzoeker Esther Droogers (Erasmus MC) en 'PLASTIC-3 study (multicenter stadiëring maagcarcinoom)' door onderzoeker Lianne Triemstra (LUMC). De samenvattingen van een drietal vrije inzendingen zijn te lezen aan het eind van dit verslag.

Na de pauze werd de laatste sessie ('FAPI and oncology') van het voorjaarssymposium gehouden onder voorzitterschap van dr. Andor van den Hoven en dr. Maurits Wondergem met als gastsprekers nucleair geneeskundige dr. Phillipp Backhaus (Universitätsklinikum Munster) met het onderwerp 'FAPI-PET in breast cancer - why and how', en nucleair geneeskundige / radiotherapeut oncoloog dr. Wouter Vogel (AVL) met de presentatie 'Pilot study of FAPI PET/CT for locoregional (re)staging of

lymph nodes in colorectal carcinoma (FAPI CRC-1). De laatste spreker van het symposium was chirurg prof. dr.

Onno Kranenburg (UMC Utrecht) met 'FAPI-PET in metastatic colorectal cancer (FOCUS and TROPET study)'.

Samenvattingen vrije inzendingen middagprogramma

Intra-arterial PSMA injection using hepatic arterial infusion pump in intrahepatic cholangiocarcinoma, a proof-of-concept study

M.M.K. Veenstra¹, E. Vegt¹, M. Segbers¹, S. Franssen², B. Groot Koerkamp², F.A. Verburg¹, M.G.J. Thomeer¹

¹Department of Radiology & Nuclear Medicine; ²Department of Surgery, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam

Rationale

Prostate specific membrane antigen (PSMA) targeted tracers show increased uptake in several malignancies, indicating a potential for peptide radioligand therapy. Intra-arterial injection of radiotracers could increase the therapeutic window. This study aimed to evaluate the feasibility of intra-arterial injection of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 for intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) and compare tracer uptake after intrahepatic arterial injection and intravenous injection.

Materials and Methods

Patients with pathologically proven inoperable ICC received [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 (1.5 MBq/kg body weight) through a hepatic arterial infusion pump, followed by PET/CT. Some days later, patients underwent PET/CT after intravenous [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 injection using the same protocols.

Results

Three patients were included. All tumours showed higher uptake on the intra-arterial scan compared with the intravenous scan (intra-arterial / intravenous standardized uptake value normalized by lean body mass (SUL)



Sprekers van de eerste middagsessie met van links naar rechts Lianne Triemstra, Roel Wierts, Esther Droogers en Mara Veenstra (Jessie Rijntjes niet op foto).



Sprekers van de slotsessie van het symposium met van links naar rechts Wouter Vogel, Onno Kranenburg en Philipp Backhaus.

ratios 1.40 - 1.54). Uptake in normal liver tissues was similar between intra-arterial and intravenous scans (SUL ratios 0.86 - 1.13). Additionally, [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT showed diffusely increased uptake in large parts of the liver in one patient that seemed more extensive compared with the recent contrast enhanced CT. CT three months post-PET/CT showed tumour progression in these exact segments.

Conclusions

Local intra-arterial PSMA injection is feasible in patients with ICC. The increased therapeutic window of intra-arterial injection compared with intravenous injection could be an interesting incentive to explore the possibility of PSMA-targeted peptide radioligand therapy for a subset of ICC patients.

Development of dose rate conversion coefficients to assess eye lens and cornea radiation dose in ocular contaminations with radionuclides: eye radiation exposure in incidents revisited

E. Hoeijmakers, MSc¹; K. Hoenen, BSc¹; M. Bauwens, PhD¹; D.B.P. Eekers, MD, PhD²; C.R.L.P.N. Jeukens, PhD¹; R. Wierts, PhD¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine; ²Department of Radiation Oncology (Maastrro), GROW School for Oncology and Reproduction, Maastricht University Medical Centre+

Background

In 2022 a supposedly tenfold exceeding of the annual dose limit of the eye-lens, following an ocular contamination incident, was reported by the Netherlands Labour

Authority. However, as dose rate conversion coefficients (DCCs) for ocular contaminations were not available at that time, an incorrect skin contamination model was used which resulted in a hundred fold overestimation of the eye-lens exposure. Consequently, in reality, the eye-lens radiation dose was well within annual dose limits, illustrating the importance of using appropriate dosimetry models. Therefore, the aim of this study was to determine accurate eye-lens and cornea DCCs for ocular contamination for 37 radionuclides used in nuclear medicine (1).

Methods

For all 37 radionuclides DCCs were determined using two different methods. The first method conducted Monte Carlo (MC) simulations of a simplified setup to determine the absorbed dose at a depth of 3 mm in ICRU tissue. The accuracy of these simulations was validated by experimental thermoluminescent dosimeter (TLD) measurements for F-18, Ga-68, Tc-99m, and Lu-177. In the second method, DCCs were calculated for the complete and radiosensitive part of the eye-lens and the cornea using MC simulations on realistic computational mesh phantoms (2).

Results

TLD measurements showed excellent agreement (deviations: -5.9, -1.4, 3.0, and -2.4% for F-18, Ga-68, Tc-99m, and Lu-177, respectively) compared to the MC ICRU tissue simulations. Compared to the realistic mesh phantoms, the ICRU model resulted in larger DCCs by a factor of 2-4. For the 37 radionuclides, the mesh phantoms DCCs of the complete eye-lens showed a wide range from $3.08 \cdot 10^7$ - $2.38 \cdot 10^{-2}$ mGy-MBq⁻¹s⁻¹. Smallest DCCs were observed for radionuclides emitting no or low-energy beta radiation (e.g. Er-169) which do not

penetrate to the depth of the eye-lens. Radionuclides emitting high-energy beta radiation (e.g. Y-90, Re-188) showed high DCCs. Overall, DCCs for the radiosensitive part of the eye-lens were larger (up to a factor of 2.5) compared to the complete eye-lens. DCCs for the cornea were larger than those of the eye-lens depending on the emitted radiation type.

Conclusion

DCCs were developed using realistic computational mesh phantoms for the complete and radiosensitive part of the eye lens and for the cornea for all radionuclides currently used in nuclear medicine applications. The DCCs generated in this study can be highly valuable in radiation safety risk assessments and dose calculations in ocular contaminations with radionuclides and shed a new light on ocular radiation exposure of previously reported incidents.

References

1. Hoeijmakers, E., et al. Dose rate conversion coefficients for ocular contamination in nuclear medicine: A Monte Carlo simulation with experimental validation. *Med Phys.* 2024, doi: 10.1002/mp.17073
2. Kim, C. H., et al. ICRP publication 145: adult mesh-type reference computational phantoms. *Ann. ICRP.* 2020;49(3): 13-201

Quantitative single-photon emission computed tomography for dose calculation of radioiodine therapy in hyperthyroidism

J. Rijntjes¹, L.N. Deden¹, W.D. Wormgoor¹, L.F. de Geus-Oei², F. Intema¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, Rijnstate, Arnhem; ²Department of Biomedical Photonic Imaging, University of Twente

Introduction

Treatment of hyperthyroidism with radioiodine (^{131}I) therapy in Graves' disease (GD) and toxic multinodular goiter (TMNG) preferably avoids early hypothyroidism and still effectively cures hyperthyroidism. Currently, patient-specific ^{131}I dose is calculated based on the iodine uptake (^{123}I or ^{131}I) and thyroid volume measured in planar scintigraphy (PS). However, especially planar volume measurements lack accuracy and have large inter and intra observer variation. ^{131}I dose calculation using quantitative SPECT/CT may be more accurate and potentially improve clinical outcome. This study aims to determine the accuracy of quantitative SPECT/CT for volume and uptake measurements and compares the ^{131}I dose for radioiodine therapy as calculated based on PS and quantitative SPECT/CT. Furthermore, the administered ^{131}I dose concentration is correlated to clinical outcome.

Methods

Quantitative SPECT/CT was validated in a phantom study. For patients with GD or TMNG, planar ^{123}I uptake and volume measurements were retrospectively compared to ^{123}I quantitative SPECT/CT. Furthermore, the administered ^{131}I dose concentration (MBq/mL) was determined using quantitative SPECT/CT and was correlated to the thyroid function one year after therapy.

Results

In patients with GD ($n=31$), the uptake in quantitative SPECT/CT was 65% (IQR 53-78) vs. 52% (IQR 44-60) in PS ($p<0.001$). The thyroid volume was 22 mL (IQR 17-31) vs. 26 mL (IQR 21-42), respectively ($p<0.001$). Subsequently,

when quantitative SPECT/CT was used to calculate the required ^{131}I dose, this would have reduced the dose by 38% ($p<0.001$) (figure 1). One year after therapy, 29% of patients developed euthyroidism, 29% had persistent hyperthyroidism and 42% developed hypothyroidism. Corresponding dose concentrations were 5.6 MBq/mL (IQR 4.4-8.2), 6.1 MBq/mL (IQR 4.4-8.1) and 7.8 MBq/mL (IQR 6.1-9.1) (*nonsignificant* (*ns.*)).

In patients with TMNG ($n=34$), the uptake in quantitative SPECT/CT was 37% (IQR 31-48) vs. 26% (IQR 20-37) in PS ($p<0.001$). The thyroid volume was 38 mL (IQR 26-74) vs. 42 mL (IQR 26-79), respectively (*ns.*). Subsequently, when quantitative SPECT/CT was used to calculate the required ^{131}I dose,

this would have reduced the dose by 23% (*ns.*) (figure 1). One year after therapy, 59% of patients developed euthyroidism, 12% had persistent hyperthyroidism and 29% developed hypothyroidism. Corresponding dose concentrations were 8.3 MBq/mL (IQR 5.6-9.8), 6.7 MBq/mL (IQR 4.0-9.3), and 10.4 MBq/mL (IQR 10.2-11.7) ($p<0.05$).

Conclusion

Quantitative SPECT/CT allows for more accurate ^{131}I dose calculations based on both more accurate thyroid volume and ^{123}I uptake measurements, compared to PS. Quantitative SPECT/CT might improve clinical outcome after radioiodine therapy in patients with GD or TMNG. ♦

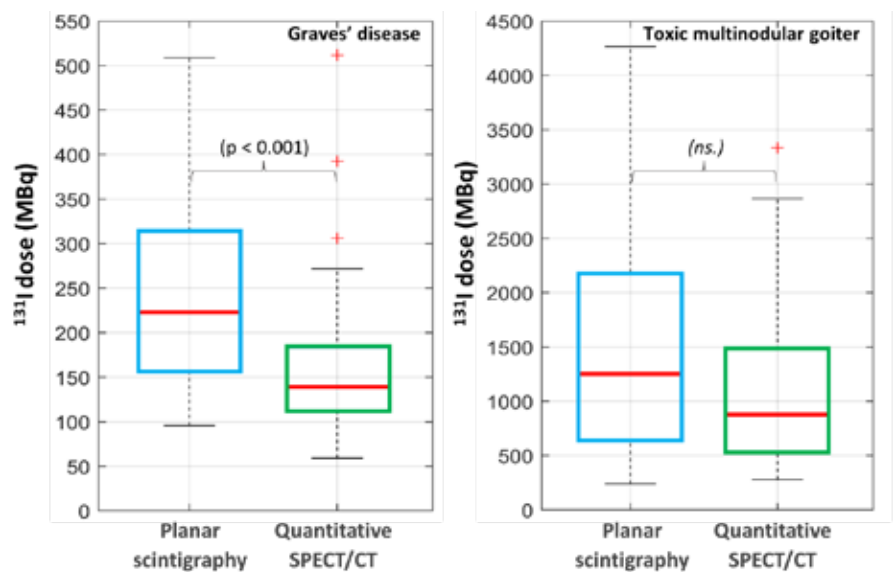


Figure 1. The ^{131}I dose for radioiodine therapy based on ^{123}I planar scintigraphy (blue) and ^{123}I quantitative SPECT/CT (green) calculated for treatment of patients with Graves' disease (left) and toxic multinodular goiter (right). For patients with Graves' disease there was a significant difference in ^{131}I dose ($p<0.001$). For patients with toxic multinodular goiter, the difference in ^{131}I dose was nonsignificant.

The rapidly evolving field of nuclear medicine

Marlous Kooijman, PhD

Adviseur bij FAST (Centre for Future Affordable & Sustainable Therapy development)

In the context of promoting research and development into nuclear medicine, FAST organised the 'Rapidly Evolving Field of Nuclear Medicine' event on Friday, June 28th 2024. As an independent national centre of expertise and collaboration, FAST (1) is devoted to driving innovation in therapy development. Serving as a dynamic network infrastructure, FAST consolidates knowledge, fosters dialogues, and engages an extensive range of experts. The aim of this meeting was to inform involved parties, expedite collaboration, exchange results, and strengthen the ecosystem. To engage all relevant stakeholders, FAST organised the meeting together with Astrid Freytag and Wim Oyen of the Dutch Ministry of Health, Sandra Heskamp of DECISIVE and Guus van Dingen of FORESIGHT.

The event offered an in-depth exploration of the most recent developments in the Dutch nuclear medicine ecosystem. Over a hundred experts attended the event, representing a diverse mix from the field: academia, the private sector, and a combination of regulators and and policymakers.

The day commenced with a plenary session, moderated by Mark Wijsman. After a short welcoming address, Johan Klunder (patient perspective), Bastiaan Privé (Radboudumc, physician perspective) and Famke Brouwer (TRACER, drug development) exemplified how the use of medical isotopes impact clinical care, drug development and their daily lives during the fireside

chat. Chiel Scholten (Technopolis) shared compelling insights into the Dutch innovation ecosystem and Technopolis its recommendations for this ecosystem to become the European hotspot for nuclear medicine (2). The plenary session continued with a presentation of the Special Envoy Medical Isotopes of the Ministry of Health, Wim Oyen, about his assignment and the roadmap he is preparing together with the stakeholders of the ecosystem (3). Bart Cornelissen, co-initiator of DECISIVE, provided an overview of this initiative and how the DECISIVE consortium envisions to create an unprecedented nuclear medicine ecosystem to establish the Netherlands as the world leader in the field of nuclear medicine diagnostics and therapeutics. Guus van Dongen, co-initiator of FORESIGHT, explained that high-precision molecular imaging is a powerful enabling technology for efficient drug development and better treatment decisions and how the FORESIGHT consortium envisions to seize the opportunities the technology presents. If you would like to learn more about the initiatives, get involved or contribute you can contact the co-initiators of DECISIVE (4) and FORESIGTH (5) or get in touch with the Special Envoy, Wim Oyen (6) (see signature at the bottom for contact details).

Subsequently, participants engaged in matchmaking sessions focused on three specific themes: i) enabling technology in drug development, ii) diagnostics use (and patient stratification), and iii)

therapy. Moderators facilitated these sessions with the aim of connecting participants with similar interests and stimulating potential collaborations. The day proceeded with four breakout sessions. These sessions were categorised into the following themes: i) Nuclear Medicine - What's in it for you?, ii) Human capital - How to keep up with demand of specialised personnel, iii) Improve innovation and valorisation - What should a centre for innovation and valorisation do? and iv) Implementation in the clinic - All you need to know about registration, reimbursement and access. Each session was expertly led by experienced moderators (Mark Wijsman, Mark Rijpkema (Radboudumc), Alexander Turkin (Oncode Institute) and Marlous Kooijman (FAST)), contributing to in-depth discussions on the topic and providing an opportunity to connect with experts.

During the break-out session '*Nuclear Medicine - What's in it for you?*' a fireside chat was moderated by Mark Wijsman. The main conclusions were that the opportunities of nuclear medicine as treatment and diagnostic tool for the patients should be capitalised. To successfully do so, several challenges still have to be overcome. Firstly, all these diagnostics and treatments can only become broadly available for patients when they are offered at an affordable price. Although urgently needed, there is no clearcut solution yet and this challenge needs to be addressed. Secondly, for the development of radiopharmaceuticals

specific infrastructure and expertise is necessary. The availability of infrastructure and expertise is limited and the effective use of the available resources should be organised in a (virtual) national centre of expertise. Thirdly, the supply of medical isotopes might become insufficient in the future. Again urgently needed, but there is no clearcut solution yet and this needs our attention.

The take home messages from the *'Human capital - How to keep up with demand of specialised personnel'* break-out session were very clear. Industry and academia should join forces in education. Many courses are available but the field is very fragmented. An overview and coordination is needed. The societal awareness of nuclear medicine is very low. We need to enthusiasm students at high school level already about our exciting and promising field.

In the break-out session *'Improve innovation and valorisation - What should a centre for innovation and valorisation do?'* it was concluded that the challenges for innovation and valorisation for radiopharmaceuticals are widely recognised and are very similar to the challenges for all pharmaceuticals in development. To improve innovation and valorisation scientists should be incentivised to go to the Technology Transfer Offices (TTOs). The TTOs should be better equipped to help scientists and preferably centrally organised to make effective use of the available expertise and learn from each other's practices. Early interactions with industry were identified as success factors of innovation and valorisation. Building a business case for radiopharmaceuticals is more challenging for radiopharmaceuticals than for other pharmaceuticals due to the dependencies on the logistics of medical isotopes and the short shelf-life of radiopharmaceuticals.

During the break-out session *'Implementation in the clinic - All you need to know about registration, reimbursement and access'*, it was clearly explained that radiopharmaceuticals are regulated at the European level following the same principles as other pharmaceuticals. There are specific guidance documents describing the requirements for radiopharmaceuticals. In some cases requirements in overarching guidance documents are conflicting with the specific requirements for radiopharmaceuticals. It is not clear which requirement is prevailing in such a case. Reimbursement and access are arranged at national level. The reimbursement system in the Netherlands is based on solidarity and is reaching its boundaries taking into account the pipeline of promising but often expensive drugs. Together we need to redesign this system and make it future proof. Whereby we strive for a system that should guarantee availability, accessibility and affordability.

The day concluded with a plenary session during which the take-home messages from the break-out sessions were shared. Reflections on the day, the urgency of the topic, and key takeaways were discussed. Additionally, the future of nuclear medicine and the role FAST can play were considered. FAST's next steps involve discussing with stakeholders the creation of a collaboration hub, envisioned as a virtual national expertise centre, to improve coordination, knowledge sharing, and innovation. With a shared commitment to follow-up on the recommendations to strengthen the innovation ecosystem of nuclear medicine and become the European hotspot for nuclear medicine, participants were encouraged to actively contribute. Only together, we can make a profound impact on the future of

nuclear medicine.

The slides of the meeting can be downloaded using the following link: [Wrap up of an insightful gathering in the rapidly evolving field of nuclear medicine \(fast.nl\)](https://www.fast.nl/en/FAST%20linkedIn%20pagina) ♦

Footnotes

1. Home - FAST, subscribe for the FAST newsletter (Nieuwsbrief - FAST) and follow FAST on LinkedIn (Future Affordable Sustainable Therapies: Overview | LinkedIn) FAST website (www.fast.nl/en) en FAST linkedIn pagina (<https://www.linkedin.com/company/fastnl>)
2. FAST report (March 2024) Recommendations to improve innovativeness and earning capacity to become a European hotspot for nuclear medicine.
3. The roadmap will be presented on Monday October 21st from 9:30-11:00 at the EANM 2024 and Friday November 8th from 10:00-16:00 in Utrecht. For more information contact Astrid Freytag (ad.freytag@minvws.nl)
4. Sandra Heskamp, professor Nuclear Imaging and Therapy in Immuno-Oncology Radboudumc, co-initiator of DECISIVE, Sandra.Heskamp@radboudumc.nl
5. Guus van Dongen, professor Imaging and Biomarkers, Amsterdam UMC, co-initiator FORESIGHT, gams.vandongen@amsterdamumc.nl
6. Contact through Astrid Freytag, policy officer Program directorate medical isotopes at Ministry of Health, Welfare, and Sports, ad.freytag@minvws.nl



Images of the meeting



Advancements of Interventional oncology treatments for early stage hepatocellular carcinoma



P. Hendriks, MSc, PhD

5 september, 2024
Universiteit Leiden

Promotors:

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD
Prof. M.J. Coenraad, MD, PhD

Copromotor:

M.C. Brugmans, MD, PhD

Introductie

In this thesis detection, visualisation Hepatocellulair carcinoom (HCC) ontstaat meestal binnen de context van chronische levercirrose, die veelal veroorzaakt wordt door hepatitis B of C, alcoholabus, of leververvetting ten gevolge van metabole dysfunctie. In Nederland werden er in 2021 achthonderd patiënten gediagnostiseerd met HCC, wat een verdubbeling was ten opzichte van 2008. Deze stijging in incidentie wordt voornamelijk toegeschreven aan de vergrijzende bevolking. Implementatie van screeningsprogramma's bij

patiënten met levercirrose heeft geleid tot een verbeterde detectie van HCC in een vroeg stadium, en daarmee betere behandeluitkomsten. Echter, aangezien de onderliggende levercirrose ongeneeslijk blijft, wordt de oorzaak van HCC hiermee niet aangepakt en is er risico op de ontwikkeling van nieuwe tumoren na initiële behandeling.

Interventie-oncologische, of minimaal invasieve therapieën spelen een belangrijke rol in de behandeling van HCC. Voor solitaire tumoren tot twee centimeter (very early stage) wordt er volgens de behandelrichtlijnen gekozen voor thermale ablatie. Deze behandeling wordt onder narcose uitgevoerd op de CT-kamer en vaak kan een patiënt de volgende dag al naar huis. In het geval van één enkele grotere, of maximaal drie tumoren van elk maximaal drie centimeter (early stage) bestaat er een grotere kans op onvolledige behandeling na thermale ablatie en heeft chirurgische behandeling de voorkeur. Echter brengt een operatie bij patiënten met onderliggende levercirrose en portale hypertensie een verhoogd complicatierisico met zich mee en wordt er daarom alsnog vaak gekozen voor een minimaal invasieve behandeling. Thermale ablatie wordt in de regel gekozen bij patiënten met tumoren tot een maximale grootte van drie centimeter. Bij grotere tumoren wordt er vaak gekozen voor transarteriële chemo-embolisatie (TACE) of transarteriële radio-embolisatie (TARE), of een combinatie van ablatie met TACE. Bij beide behandelingen wordt er onder röntgendoorlichting vanuit

de liesslagader met een katheter en voerdraad genavigeerd naar de leverslagader, alwaar kleine chemotherapie-houdende bolletjes of radioactieve microsferen worden geïnjecteerd in een deel van de lever. HCC tumoren hebben de eigenschap dat zij voornamelijk slagaderlijk worden voorzien van bloed, in tegenstelling tot gezond leverweefsel dat zijn bloed voornamelijk vanuit de poortader ontvangt. TACE en TARE maken gebruik van dit fysiologische verschil, waardoor de behandelingen met hogere doses in de tumor terecht komen dan in het gezonde leverweefsel.

Thermale ablatie: reproduceerbaarheid en ablatiemarges

Consistentie en voorspelbaarheid in ablatiegrootte en -vorm zijn van groot belang voor nauwkeurige behandelplanning en daarmee uiteindelijk het voorkomen van lokale recidieven. In een vergelijkend onderzoek tussen twee commercieel verkrijgbare microwave ablatie (MWA) systemen werden de afmetingen en sfericiteit van de gecreëerde ablatiezones met elkaar vergeleken (1). De experimenten werden uitgevoerd in ex-vivo varkenslevers die na ablatie gescand werden op een 7T MRI scanner. Er werden verschillen gevonden in ablatiegrootte en sfericiteit tussen de twee MWA-systemen bij vergelijkbare instellingen. De ablatieholtes van het Emprint ablatiesysteem waren consistent en voorspelbaarder dan die van het Amica ablatiesysteem bij herhaalde metingen.

Het proefschrift vervolgt met een retrospectieve studie waarin de verkregen ablatiemarges werden gekwantificeerd met behulp van commercieel verkrijgbare, niet-rigide registratiesoftware, in 25 HCC patiënten die behandeld werden met thermale ablatie (2). Diagnostische MRI of CT scans werden middels beeldregistratie nauwkeurig geprojecteerd over de post-therapie CT scan die vervaardigd werd direct na ablatie. De beeldregistratie tussen pre- en post-ablatie beeldvorming was in 7/25 patiënten van onvoldoende kwaliteit voor verdere analyse. Bij 8/18 overige patiënten werden lokale recidieven gevonden, waarbij een correlatie werd gevonden tussen negatieve ablatiemarges en het optreden van lokale tumorprogressie. De gemiddelde minimale ablatiemarge was -8,44 mm (SD 4,27) in de groep patiënten die lokale recidieven ontwikkelden, tegenover -0,30 mm (SD 2,00) in de groep patiënten bij wie dit niet optrad. Er werden geen recidieven gevonden bij patiënten met een minimale ablatiemarge >0 mm. Vanwege de retrospectieve aard van de studie en verschillen in patiëntpositionering tussen diagnostische beeldvorming en behandeling, konden initieel slechts 25/78 patiënten geïnccludeerd worden. Gesteund door de bemoedigende resultaten werd de IAMCOMPLETE studie ontworpen om de beperkte toepasbaarheid van ablatiemarge kwantificatie te verbeteren.

In de IAMCOMPLETE studie werd een gestandaardiseerd CT scanprotocol onderzocht waarbij HCC patiënten tijdens hun ablatieprocedure voor en na ablatie gescand werden terwijl zij onder narcose waren (eerder gebeurde dit enkel na ablatie), zie figuur 1 (3). Hierbij werd de beademingstube voor korte tijd losgekoppeld om een ademstop in te lassen en een zo identiek mogelijke positionering voor en na ablatie te

bewerkstelligen. Er werden twintig proefpersonen geïnccludeerd in dit onderzoek (man: n=13; gemiddelde leeftijd: $67,1 \pm 10,8$ [SD]; Child-Pugh A: n=12, B: n=8; BCLC very early: n=8, early: n=12, intermediate: n=2). Bij 16/20 patiënten (80%) en bij 84% van alle tumoren leidde dit scanprotocol tot succesvolle beeldregistratie die het mogelijk maakte om de ablatiemarges te kwantificeren. Tumorintekeningen werden gedaan door twee radiologen. Tussen hen werd er een grote interobserver agreement gevonden, en ook de intraobserver agreement was hoog, met 'dice similarity coëfficiënten' van respectievelijk 0.815 en 0.830. Er werd een gemiddelde minimale ablatiemarge gevonden van 0.63 mm (SD: 3.589). Bij twee tumoren traden er lokale recidieven op, met een gemiddelde minimale ablatiemarge van -4.0 mm. In deze studie werd het optreden van weefselkrimp door verhitting vermoed, aangezien bij slechts 2/9 laesies met een negatieve minimale ablatiemarge daadwerkelijk een lokaal recidief HCC ontstond binnen één jaar.

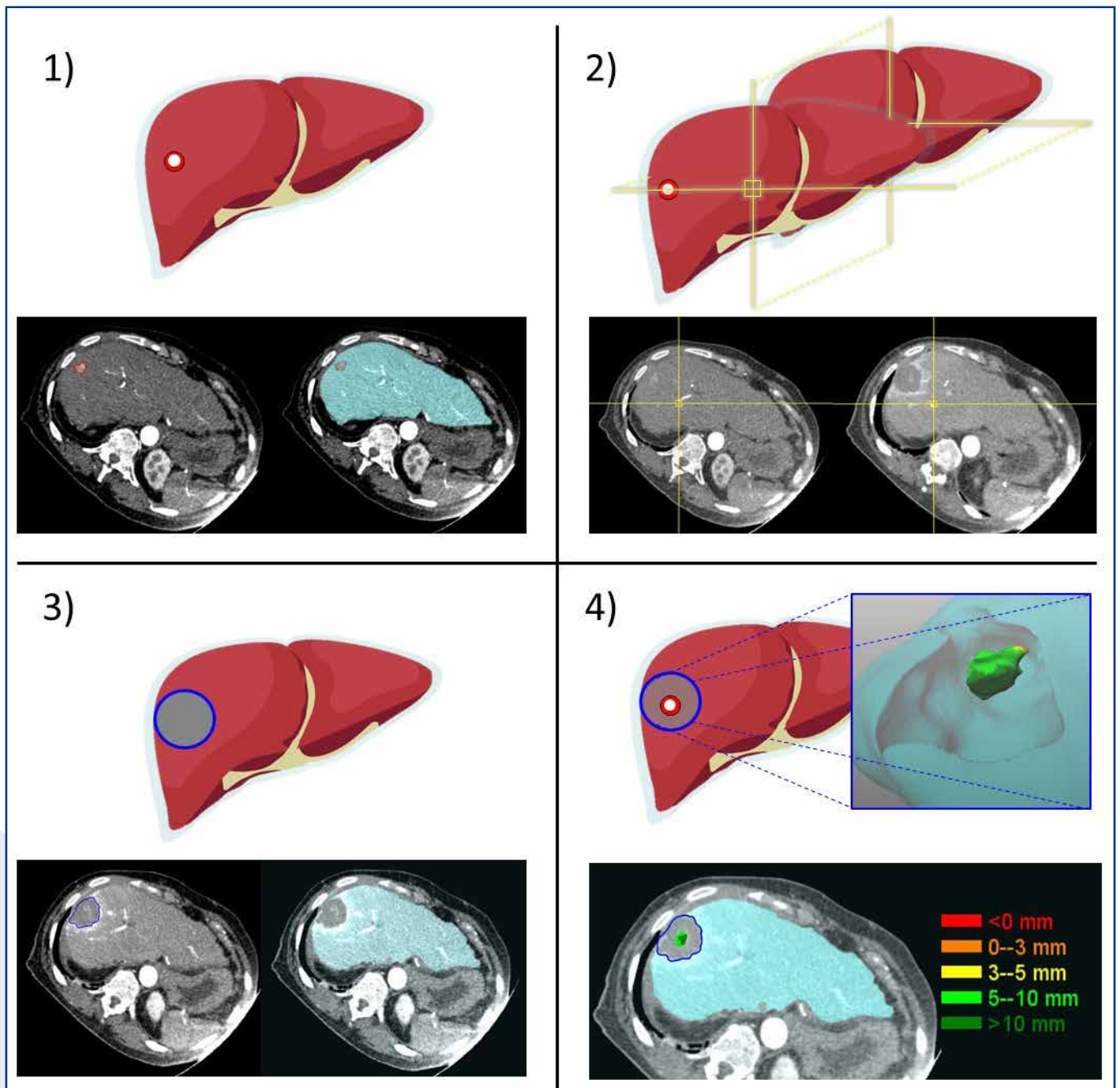
Behandelcombinaties voor early stage HCC

Patiënten met HCC tumoren 2-5 cm worden vaak behandeld met gecombineerde thermale ablatie en TACE wanneer zij niet in aanmerking kwamen voor een chirurgische behandeling. Er werd een retrospectieve analyse gedaan van 38 patiënten (man: 34; mediane leeftijd 68.5 (range: 40-84); levercirrose: 33; BCLC early stage HCC: 21, intermediate stage: 17, adjuvante TACE: 27, neoadjuvante TACE: 11) die deze behandelcombinatie ondergingen in het LUMC of Amsterdam UMC, locatie AMC (4). De mediane tijd tot tumorprogressie was 23.6 maanden bij patiënten die behandeld werden met neoadjuvante TACE versus 8.1 maanden na adjuvante TACE ($p = 0.19$). Hoewel

er geen significant verschil werd gevonden, suggereren de data dat neoadjuvante TACE leidde tot betere lokale ziektecontrole. Dit komt overeen met de behandelvolgorde die tegenwoordig het meest wordt toegepast in de klinische praktijk. De mediane overleving van de totale groep was 52.7 maanden en hierbij werd er geen verschil gevonden tussen de verschillende behandelvolgordes.

De nieuwe behandelcombinatie van thermale ablatie met TARE werd onderzocht in de HORA EST HCC studie (5). In deze multicenter dosisesescalatie cohortstudie werden patiënten met HCC tumoren van 2-5 cm behandeld middels een combinatie van thermische ablatie en adjuvante holmium-166 TARE. De rationale achter dit onderzoek was dat er hyperemie ontstaat in het weefsel direct rondom een ablatieholte, waarbij de verhoogde arteriële weefselperfusie ertoe leidt dat de radio-embolisatie bolletjes hierin ophopen. Dit weefsel direct rondom de ablatieholte correspondeert tevens met de locatie waarin de hoogste kans bestaat op het ontstaan van een lokaal recidief na ablatie. Uiteindelijk zou adjuvante behandeling in dit gebied kunnen leiden tot een gereduceerd risico op lokale recidieven. Het doel van de HORA EST HCC studie was om te bepalen aan welke stralingsdosis het behandelvolume blootgesteld zou moeten worden om een geabsorbeerde stralingsdosis van tenminste 120 Gy te bewerkstelligen in het doelvolume (1 cm rondom de ablatieholte).

Twaalf patiënten werden behandeld volgens het HORA EST HCC studieprotocol (mannen: 10; mediaan leeftijd: 66,5 (IQR [64,3-71,7]); mediane tumordiameter: 2.7 cm (IQR [2,1-4,0])). Er werd ophoping van de radio-embolisatie bolletjes waargenomen in het doelvolume, zie



Figuur 1. Software-geassisteerde ablatiemarge kwantificatie. 1) Semiautomatische segmentatie van de lever en manuele segmentatie van de tumor. 2) Semiautomatische rigide registratie van pre- en post-ablatie CT scans. 3) Semiautomatische segmentatie van de ablatiezone. 4) Kwantitatieve analyse van de ablatiemarges.

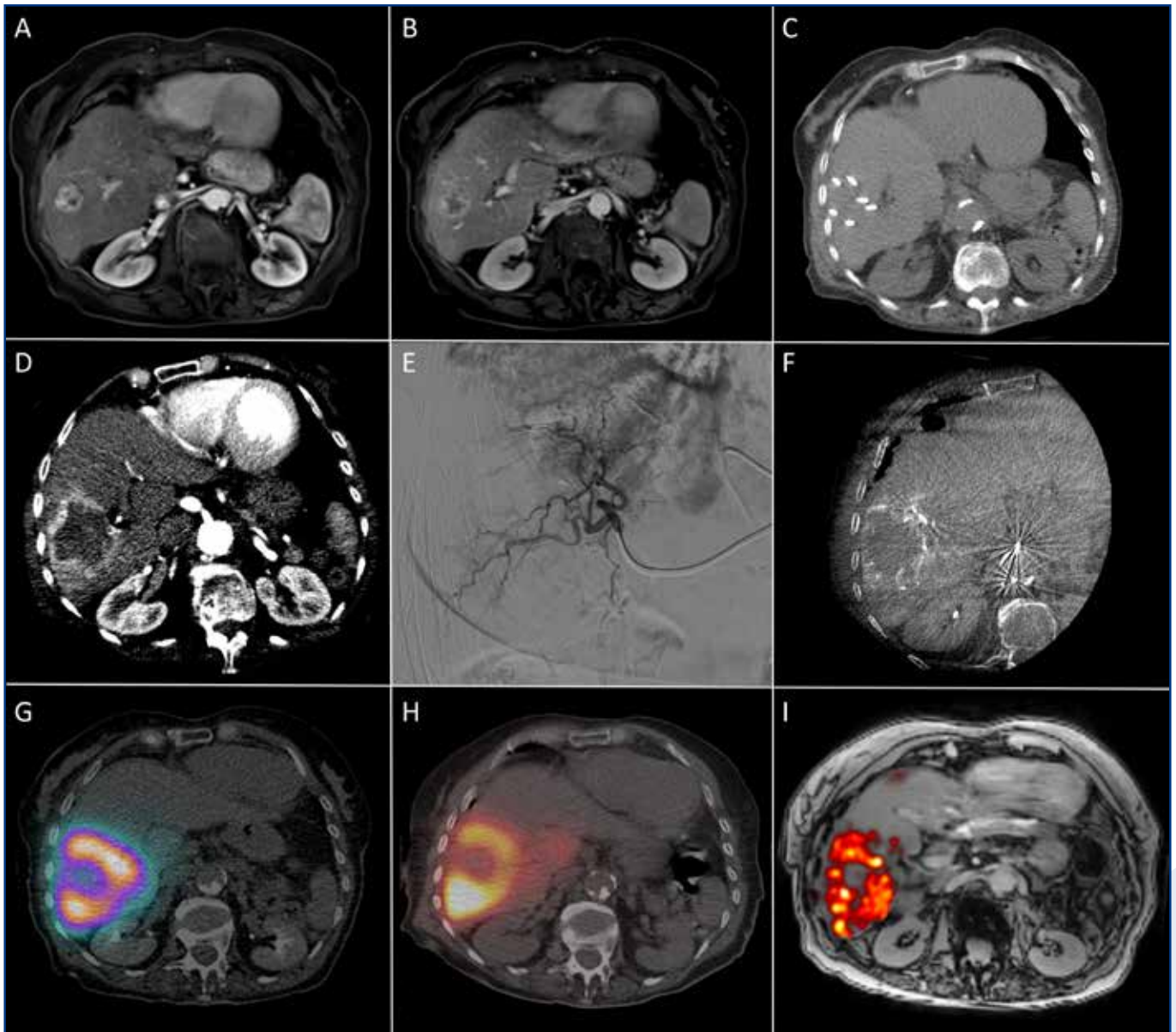
figuur 2. Na twee patiënten die met 60 Gy holmium-166 waren behandeld werd de dosis geëscaleerd naar 90 Gy voor alle daaropvolgende patiënten, omdat er nog onvoldoende stralingsdosis (<120 Gy) in het

doelgebied terecht kwam. In het cohort met een toedieningsdosis van 90 Gy werd het eindpunt behaald met een mediaan geabsorbeerde dosis van 138 Gy (IQR: [127-145]). Er traden geen lokale recidieven op binnen een

jaar na behandeling bij alle twaalf studiepatiënten.

TARE buiten early stage HCC

Tot slot worden de langetermijnresultaten na TARE



Figuur 2. HORA EST HCC behandelvolgorde. A+B) MRI toont een hypervasculaire HCC laesie van 31 mm in de lever, met uitwas. C) CT-geleide plaatsing van zes thermale ablatie naalden. D) Post-ablatie CT-scan toont hyperemie rondom de ablatieholte in de arteriële scanfase. E) Super-selectieve katheterisatie van de leverslagader. F) Cone-beam CT toont behandelgebied vanaf de katheterpositie. G) SPECT/CT van de [^{99m}Tc]Tc-MAA distributie ten behoeve van dosisplanning. H) SPECT/CT toont de dosisdistributie van de ^{166}Ho -microsferen. I) MRI toont de dosisdistributie van de ^{166}Ho -microsferen.

beschreven van een multicenter cohort, bestaande uit drie academische ziekenhuizen (6). Hierbij werd er in het bijzonder gekeken naar patiënten zonder manifestatie van stralings-geïndiceerde leverziekten

(REILD) na de behandeling. In totaal werden er 85 patiënten geïncludeerd, waarvan er 16 REILD ontwikkelden. Van de 69 overige patiënten ontwikkelden er 38 leverdecompensatie gedurende

de follow-up. Er werd een verschil gevonden in mediane overleving tussen patiënten die in de follow-up leverdecompensatie ontwikkelden en patiënten die dit niet ontwikkelden: 16 versus 31 maanden. Ten opzichte

van een case-matched controlegroep van patiënten die behandeld werden middels Sorafenib systeemtherapie trad er vaker leverdecompensatie op na TARE. Wel was de mediane overleving na TARE langer: 16 vs 8 maanden. De Albumine-Bilirubine (ALBI) score was een onafhankelijke voorspellende factor voor het ontstaan van leverdecompensatie en voor overleving.

Conclusie

Door technologische optimalisatie en slimme inzet van behandelcombinaties groeit de rol van interventie oncologische behandelingen bij early stage HCC. Het onderzoek naar ablatiemarge kwantificatie in dit proefschrift toont aan dat de inzet van beeldregistratie grote potentie heeft om lokale tumorrecidieven te voorkomen. Grotere prospectieve studies, zoals de multicenter PROMETHEUS studie waar het LUMC coördinator van is, zullen moeten uitwijzen hoe de kwantitatieve uitkomstwaarden zoals minimale ablatiemarge precies geïnterpreteerd zouden moeten worden. Gezien de literatuur echter eenduidig is over de superieure voorspelbaarheid van lokale recidieven bij gebruik van beeldregistratie ten opzichte van het naast elkaar beoordelen van diagnostische beeldvorming en post-ablatie CT scans, zou

dergelijke software nu al van klinische meerwaarde zijn op de dagelijkse praktijk. In de HORA EST HCC studie is er aangetoond dat de combinatie van ablatie en TARE technisch mogelijk en veilig is. De combinatie van geoptimaliseerde ablatie en verbeterde combinatiebehandelingen hebben de potentie om uiteindelijk op gelijke voet te komen met chirurgische resectie, zodat alle early-stage HCC patiënten een gelijke kans hebben op genezing. ♦

Referenties

1. Hendriks P, Berkhout WEM, Kaanen CI, et al. Performance of the Emprint and Amica Microwave Ablation Systems in ex vivo Porcine Livers: Sphericity and Reproducibility Versus Size. *Cardiovasc Inter Rad*, 2021; 44:952-8. DOI: 10.1007/s00270-020-02742-9
2. Hendriks P, Noortman WA, Baetens TR, et al. Quantitative Volumetric Assessment of Ablative Margins in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Local Tumor Progression Using Nonrigid Registration Software. *J Oncol*, 2019; (5):1-8. DOI: 10.1155/2019/4049287
3. Hendriks P, van Dijk KM, Boekstijn B, et al. Intraprocedural assessment of ablation margins using computed tomography co-registration in hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ablation: IAMCOMPLETE study. *Diagn Interv Radiol*, 2024, 105(2):57-65. DOI: 10.1016/j.diii.2023.07.002
4. Hendriks P, Sudiono DR, Schaapman JJ, et al. Thermal ablation combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: What is the right treatment sequence? *Eur J Radiol*, 2021; 144(1):110006. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.110006
5. Hendriks P, Rietbergen DDD, Van Erkel AR, et al. & Dutch Hepatocellular and Cholangiocarcinoma Group. Adjuvant holmium-166 radioembolization after radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma patients: a dose-finding study (HORA EST HCC trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024; online ahead of print. DOI: 10.1007/s00259-024-06630-z
6. Van Doorn DJ, Hendriks P, Burgmans MC, et al. Liver Decompensation as Late Complication in HCC Patients with Long-Term Response following Selective Internal Radiation Therapy. *Cancers*, 2021; 13(21):5427. DOI: 10.3390/cancers13215427

¹⁷⁷Lutetium-PSMA: verschillende tinten grijs

D.N.J. Wyndaele, MD¹; D.E. Oprea-Lager, MD, PhD²; prof. W.J.G. Oyen, MD, PhD³

¹Onafhankelijk nucleair geneeskundige, Assen; ²Afdeling Beeldvorming, Radboud UMC Nijmegen; ³Afdeling Nucleaire geneeskunde, Rijnstate Arnhem

Sinds de publicatie van de (positieve) uitkomsten van de fase 3 VISION studie (1) is het gebruik van ¹⁷⁷Lutetium [¹⁷⁷Lu] PSMA als behandeling bij gemetastaseerd, castratieresistent prostaatkanker (mCRPC) in een stroomversnelling gekomen. In Nederland komt vooralsnog alleen de magistraal bereide [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T in aanmerking voor vergoeding, niet het EMA-geregistreerde [¹⁷⁷Lu]PSMA-617. Laatstgenoemde radiofarmacon doorloopt momenteel de 'sluisprocedure' voor dure geneesmiddelen.

Bij de meeste patiënten met prostaatkanker (meer dan 90 %) komt in de tumor het Prostaat-Specifiek Membraan Antigeen (PSMA) in verhoogde mate tot expressie. De mate van PSMA expressie lijkt verder toe te nemen met het vorderen van het ziektestadium en met het toenemen van de tumoragressiviteit. Door middel van PSMA-ligand beeldvorming (Gallium-68 [⁶⁸Ga]PSMA / Fluor-18 [¹⁸F]PSMA PET imaging) kan worden bepaald of een tumor een verhoogde expressie van dit antigeen heeft. Ook andere tumoren kunnen verhoogde PSMA expressie tonen. Dit antigeen is ook bekend als glutamaat carboxypeptidase II (GCPII). Ten behoeve van radioligand therapie wordt een PSMA-ligand gekoppeld aan ¹⁷⁷Lu. Dit ligand bindt na toediening selectief aan de PSMA-receptor. Vervolgens wordt het complex geïncorporeerd

in de prostaatkankercel, alwaar het ¹⁷⁷Lu haar β -stralen afgeeft (zie kadertekst 1). Deze straling veroorzaakt DNA-schade en leidt uiteindelijk tot apoptose. Radioligand therapie met [¹⁷⁷Lu]PSMA wordt toegepast bij patiënten met gemetastaseerd, castratieresistent prostaatkanker (mCRPC). Het doel van deze palliatieve behandeling is het bereiken van overlevingswinst door stabilisatie of reductie van het tumorvolume, en behoud van kwaliteit van leven door symptoomvermindering. Momenteel zijn er twee PSMA-liganden die voor radioligand therapie gekoppeld worden aan ¹⁷⁷Lu: PSMA-I&T (een farmacon dat via magistrale bereiding tot stand komt) en het EMA-geregistreerde PSMA-617 (vipivotide tetraxetan).

Indicatie en patiëntselectie

Bij zowel de indicatiestelling als het selecteren van patiënten die geschikt zijn voor [¹⁷⁷Lu]PSMA radioligand therapie is een nauwe, multidisciplinaire samenwerking tussen medisch oncologen, urologen en nucleair geneeskundigen - in een lokaal en/of regionaal uro-oncologie MDO - van groot belang. Tijdens de behandeling, uitgevoerd door de nucleair geneeskundige, blijft de clinicus, meestal de medisch oncoloog, hoofdbehandelaar. Het gestandaardiseerd verzamelen van kwaliteit van leven uitkomsten (naast klinische uitkomsten) van de behandeling wordt aanbevolen. Het onlangs herziene Landelijk NVNG Protocol (2) voor [¹⁷⁷Lu]PSMA radioligand therapie definieert de volgende criteria voor indicatie en

patiëntselectie bij het gebruik van [¹⁷⁷Lu]PSMA (NB: het protocol maakt geen verschil tussen [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T en [¹⁷⁷Lu]PSMA-617).

- histopathologisch bewezen prostaatcarcinoom, gemetastaseerd en castratieresistent (testosteron levels < 1,7 nmol/l);
- indicatie voor behandeling op medische gronden (klachten, progressie);
- chemotherapie (docetaxel en/of cabazitaxel) en eerstelijns nieuwe antihormonale therapie (ARPI) gehad in de castratieresistente setting, tenzij dit medisch gecontra-indiceerd is;
- levensverwachting minimaal 6 maanden;
- hoge PSMA expressie op recente (binnen 2 maanden) PSMA PET scan ([⁶⁸Ga]PSMA, [¹⁸F]DCFPyl, [¹⁸F] JK-7 of [¹⁸F]PSMA-1007);
- activiteit in tumor (SUV_{max}) > normale lever (SUV_{max}) is een voorspeller voor goede respons, alternatief is meerdere "hoog" actieve laesies, breed gedefinieerd als $SUV_{max} > 10$;
- overweeg een FDG PET/CT vooraf, FDG positieve / PSMA negatieve laesies (mismatch) hebben bewezen suboptimale respons;
- contrast enhanced CT thorax-abdomen (voor o.a. detectie eventuele levermetastasen);
- er is besluitvorming in MDO;
- patiënt akkoord met [¹⁷⁷Lu]PSMA behandeling;
- ECOG 0-2, zelfredzaam tijdens opname; de behandeling is in principe een dagbehandeling.

Contra-indicaties voor het gebruik van [¹⁷⁷Lu]PSMA

- beenmergsuppressie:
 - o Hb < 5,5 mmol/l
 - o leucocyten < 2,0 x 10⁹/l
 - o beutrofiele granulocyten < 1,5 x 10⁹/l
 - o trombocyten < 75 x 10⁹/l
 - o laboratorium niet ouder dan 4 weken
- bedreigende metastasen, zoals:
 - o dreigende myelumcompressie (eerst lokale behandeling)
 - o dreigende pathologische fractuur (eerst lokale behandeling)
- onvoldoende zelfredzaamheid gedurende opname:
 - o co-morbiditeit
 - o ernstige, niet controleerbare psychische stoornis
- levensverwachting < 6 maanden
- ECOG ≥ 3
- nierfunctie stoornis:
 - o GFR < 30 ml/min/ 1,73 m² (overweeg nierscintigrafie of echografie ter evaluatie oorzaak post-renale problematiek)
- recente (< 4 weken) myelotoxische therapie met chemotherapie
- radionuclidetherapie of grootveld radiotherapie < 6 weken geleden
- ernstige / langdurige toxiciteit van eerdere [¹⁷⁷Lu]PSMA therapie
- ernstige incontinentie voor urine

[¹⁷⁷Lu]PSMA-617 in Nederland

In de fase 3 VISION trial (1) leidde behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 tot een mediane radiografische progressie vrije overleving van 8,7 maanden tegenover 3,4 maanden bij standard of care. Ook de overleving was significant verbeterd in de [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 arm, met een mediaan van 15,3 versus 11,3 maanden. Op basis van deze resultaten is het gebruik van [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 in 2022 door de EMA

goedgekeurd (3). De internationale EANM richtlijn adviseert om binnen de geregistreerde indicaties [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 in te zetten (4). In Nederland is [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 eind 2022 op advies van het Zorginstituut Nederland door de minister van VWS 'in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst' (5). De patiëntenorganisaties (Prostaat Kanker Stichting, Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties) geven in een commentaar aan dat vanwege een relevant lagere incidentie (33% versus 53%) in bijwerkingen graad 3-5, behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 meerwaarde heeft ten opzichte van cabazitaxel.

[¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T in Nederland

Het magistraal bereide [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T is (nog) niet voor registratie aangeboden bij de EMA (of FDA). Wel kan dit farmacon in enkele Nederlandse centra worden bereid en (in hetzelfde centrum) worden toegediend. Hiervoor bestaat in Nederland sinds september 2021 een *add on* tarief (momenteel 9.694 euro). Daarbij geldt ten aanzien van de indicatie dat hiervoor in aanmerking komen: volwassen mannen met mCRPC bij afwezigheid van een betere therapeutische optie. Dat betekent strikt genomen dat de patiënt (in geval van uitsluitend botmetastasen) voorafgaand eerst een behandeling met ²²³Radium moet hebben gehad. Conform het landelijk NVNG protocol (2), moet de behandeling met ²²³Radium langer dan zes weken voor de start van de behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T hebben plaatsgevonden (zie ook kadertekst 2). [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 daarentegen is geïndiceerd in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT) met of zonder androgeenreceptor pathway-inhibitie (ARPI) voor de behandeling van volwassen patiënten met progressieve PSMA-positieve mCRPC die behandeld zijn met

ARPI en op taxaan-gebaseerde chemotherapie. Daarmee kent [¹⁷⁷Lu]PSMA-617 een breder label dan [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T en kan het in een iets eerder ziektestadium worden ingezet. Momenteel lopen er internationaal twee fase 3 studies met [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T: de SPLASH trial (6) en de ECLIPSE trial (7). De internationale EANM richtlijn adviseert om [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T in te zetten in onderzoeksverband (4). Echter, in Nederland is de productiecapaciteit voor [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T onvoldoende om alle patiënten te behandelen die binnen studieverband hiervoor in aanmerking komen.

Lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) is een bèta- en gamma-emitter (T_{1/2} = 162 uur (6,73 dagen)). Het zendt bèta-deeltjes uit, met een maximale en gemiddelde energie van respectievelijk 0,498 MeV en 0,133 MeV, en een maximale en gemiddelde weefselpenetratiediepte van respectievelijk 1,7 mm en 0,23 mm. Het zendt ook gamma-deeltjes uit, van 113 keV (6%) en 208 keV (11%), en daardoor is dit radiofarmacon behalve voor behandeling tevens geschikt voor post-therapie imaging.

²²³Radium is sinds 2013 beschikbaar voor mCRPC-patiënten met symptomatische botmetastasen. De ALSYMPCA-studie toonde aan dat patiënten behandeld met ²²³Radium een gemiddelde overleving van 3,6 maanden langer hadden (8). Deze bevinding werd bevestigd in de ROTOR-studie, die ook aantoont dat ²²³Radium effectief is, zelfs bij patiënten die eerder intensief behandeld

zijn (9). Bovendien verbeterde ²²³Radium de kwaliteit van leven, verminderde het pijn en nam het gebruik van pijnstillers af (10). Er zijn beperkte gegevens over de volgorde van behandeling. De RALU-studie heeft aangetoond dat [¹⁷⁷Lu]PSMA veilig kan worden gegeven na behandeling met ²²³Radium, wat ook werd bevestigd door de observationele REASSURE-studie (11,12). Conform het landelijk NVNG-protocol moet de behandeling met ²²³Radium langer dan zes weken voor de start van de behandeling met [¹⁷⁷Lu]PSMA-I&T hebben plaatsgevonden.

Een belangrijk verschil tussen ¹⁷⁷Lutetium en ²²³Radium is de aard van de uitgezonden straling: bèta- versus alfastraling. Hoewel er nog geen wetenschappelijke onderbouwing is, wordt verondersteld dat alfastraling effectiever kan zijn bij botmetastasen door het korte bereik en de hogere energie. Bètastraling zou zich goed lenen voor metastasen in weke delen. Op basis van deze overwegingen is ²²³Radium de eerste keuze voor mCRPC-patiënten met selectieve botmetastasen. De combinatie van overlevingswinst, verbeterde pijn en kwaliteit van leven, samen met de mogelijkheid om

[¹⁷⁷Lu]PSMA later veilig in te zetten, ondersteunt het gebruik van de juiste therapie op het juiste moment. ♦

"Dit artikel is mede mogelijk gemaakt door Novartis. Vrijgifte nummer: 0924PLU11262288".
Medical writer : Marten Dooper
(uitgeverij Jaap)

Referenties

1. Sartor O, de Bono JS, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–103
2. De Klerk JMH, Verburg FA, Vogel W. landelijk NVNG protocol ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapie (177Lu-PSMA-RLT), versie 2 (juni 2024). Zie ook <https://nvng.nl/> en <https://psmaforum.nl>
3. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157605/anx_157605_en.pdf
4. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (177Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50: 2830–45
5. Sluisplaatsing Pluvicto®
6. Study Evaluating mCRPC Treatment Using PSMA [¹⁷⁷Lu]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH) NCT04647526
7. ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer NCT05204927
8. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369: 213–23
9. Badrising SK, Louhanepessy RD, Van der Noort V, et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int. J. Cancer*. 2019; 147: 1143–51
10. Badrising SK, Louhanepessy RD, Van der Noort V, et al. Integrated analysis of pain, health-related quality of life, and analgesic use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with Radium-223. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022; 25: 248–55
11. Rahbar K, Essler M, Pabst KM, et al. Safety and survival outcomes of ¹⁷⁷Lu-prostate-specific membrane antigen therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with prior ²²³Ra treatment: the RALU study. *J Nucl Med*. 2023; 64: 574–8
12. Sartor O, La Fougère, Essler M, et al. ¹⁷⁷Lu-Prostate-specific membrane antigen ligand after ²²³Ra treatment in men with bone-metastatic castration-resistant prostate cancer: real-world clinical experience. *J Nucl Med*. 2022; 63 410–4

Kennisagenda nucleaire geneeskunde 2024-2028

Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) en met ondersteuning van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten is onlangs de Kennisagenda Nucleaire Geneeskunde 2024-2028 gepubliceerd.

Om de wetenschappelijke basis van de nucleaire geneeskunde verder te versterken, heeft de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) geïnterviewd wáár in de dagelijkse praktijkvoering nog onderbouwing ontbreekt. Op basis daarvan is de kennisagenda opgesteld met de tien meest relevante en urgente onderzoeksvragen voor de komende jaren.

Deze vragen hebben betrekking op de onderwerpen algemene beeldvorming, hersenen, incidentele gebieden, oncologie therapie, cardiologie en oncologie diagnostiek. Het beantwoorden van deze vragen leidt tot meer kennis, betere richtlijnen en wetenschappelijk onderbouwde patiëntenzorg.

Een van de onderwerpen die hoog geprioriteerd is, is de vraag hoe het bepalen van de juiste dosis voor interne bestraling (radionuclidentherapie) van uitgezaaide kanker geoptimaliseerd kan worden met behulp van beeldvormende technieken. Ook willen de nucleair geneeskundigen antwoord op de vraag wat de rol is van een PET scan met de radioactieve stof PSMA bij diagnostiek en behandeling van prostaatacarcinoom. Daarnaast is er behoefte aan meer



KENNISAGENDA NUCLEAIRE GENEESKUNDE 2024 - 2028

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor
Nucleaire Geneeskunde (NVNG)

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van Medisch Specialisten

FINANCIERING

Stichting Kwaliteitsgelden
Medisch Specialisten (SKMS)



kennis betreffende de rol van PET bij hersentumoren en systemische ontstekingsziekten.

De complete tekst van de kennisagenda is te vinden op: [https://demedischspecialist.nl/sites/default/](https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2024-06/NVNG-kennisagenda-2024-2028-def.pdf)

[files/2024-06/NVNG-kennisagenda-2024-2028-def.pdf](https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/2024-06/NVNG-kennisagenda-2024-2028-def.pdf)

In het kader hieronder in dit artikel worden in willekeurige volgorde de top-10 zorgevaluatie onderzoeksvragen opgenoemd zoals in de kennisagenda verschenen. ♦

TOP-10 ZORGEVALUATIE ONDERZOEKSVRAGEN

ALGEMENE BEELDFORMING



Hoe kan pretherapeutische patiëntendosimetrie voor radionuclidetherapie bij gemetastaseerde ziekte worden geoptimaliseerd met inzet van beeldvormende technieken?

CARDIOLOGIE



Wat is de optimale nucleaire beeldvormingstechniek bij cardiale amyloïdose voor therapie evaluatie?

HERSENEN



Wat is de rol van beschikbare nucleair geneeskundige onderzoeken bij de diagnostiek van neurologische aandoeningen en hoe kunnen deze efficiënt worden ingezet?

INCIDENTELE GEBIEDEN



Wat is de waarde van PET bij systemische ontstekingsziekten?

ONCOLOGIE THERAPIE



Wat is de optimale behandeling bij radionuclidetherapie al dan niet als combinatie met andere behandelingen?

ONCOLOGIE DIAGNOSTIEK



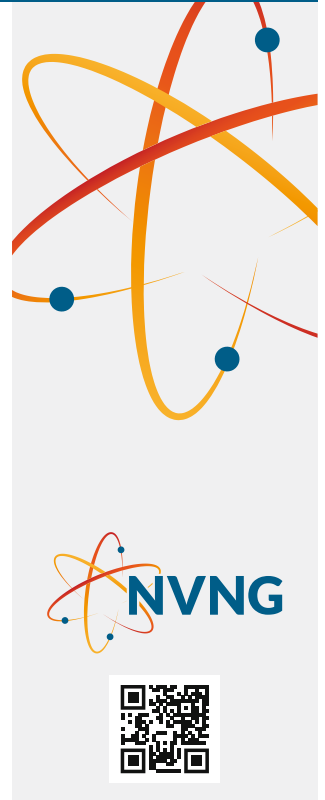
Wat is de rol van PSMA PET bij de diagnostiek en behandeling van prostaatcarcinoom?

Wat is de waarde van aminozuur PET bij hersentumoren?

Wat is de waarde van non-FDG PET bij verschillende tumorsoorten waarvoor nog geen optimale beeldvormingstechniek beschikbaar is?

Wat zijn de indicaties voor het maken van een PET bij stadiëring van tumoren in het kleine bekken?

Waar kan pretherapeutische beeldvorming bijdragen aan het selecteren van de optimale behandeling?



Adriaan Lammertsma, voorzitter van de werkgroep, presenteert de kennisagenda tijdens de algemene ledenvergadering van de NVNG op 21 juni 2024 in het Anatomiegebouw te Utrecht.



**Meer dan
6.000 artikelen
uit 13 vakbladen
online**

Kennis als
kern
van verbinding

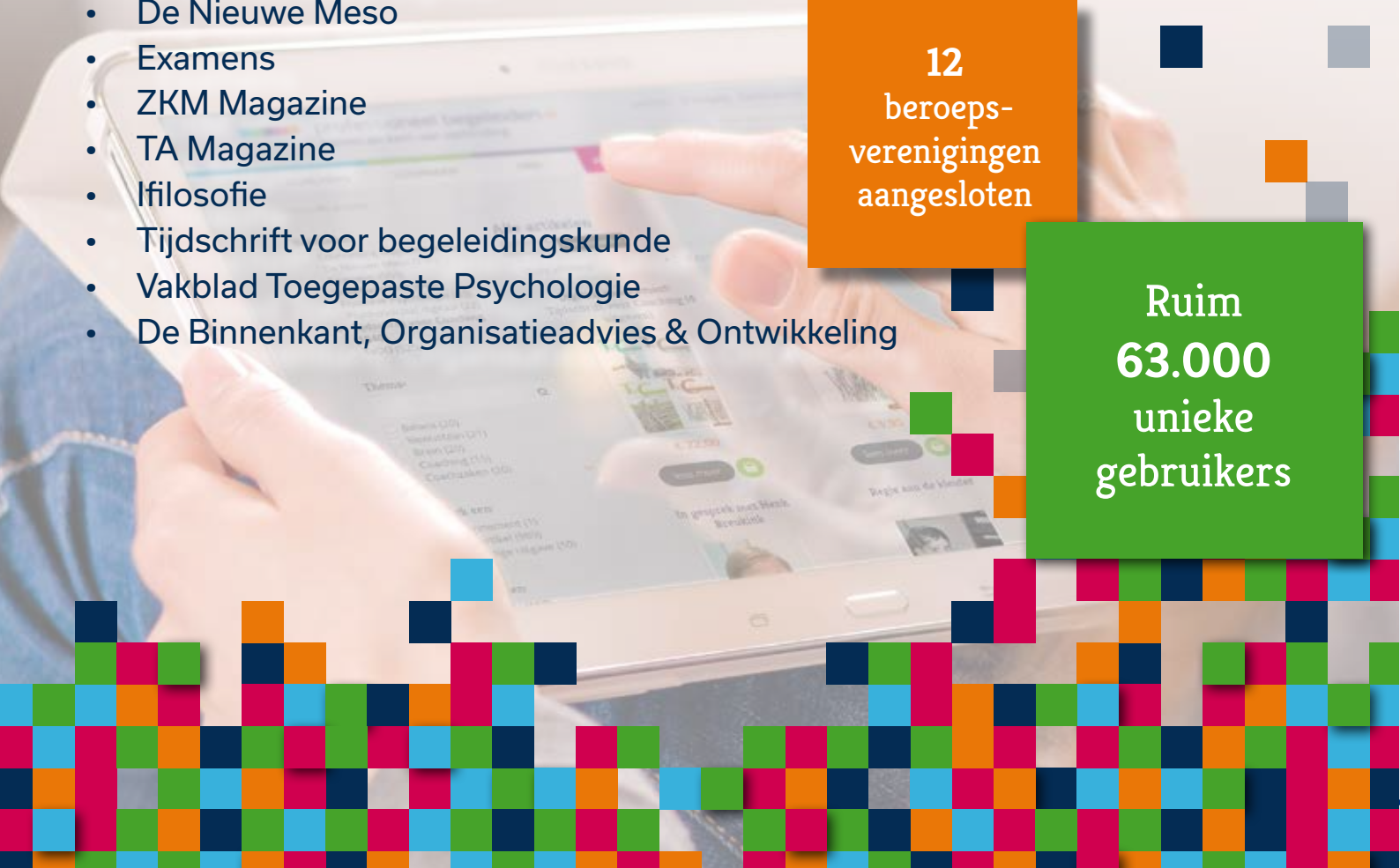
Meer dan
300 thema's

34 organisaties
met
IP toegang

- Tijdschrift voor Coaching
- LoopbaanVisie
- TVOO
- Tijdschrift Positieve Psychologie
- PsychoSociaal digitaal
- De Nieuwe Meso
- Examens
- ZKM Magazine
- TA Magazine
- Ifilosofie
- Tijdschrift voor begeleidingskunde
- Vakblad Toegepaste Psychologie
- De Binnenkant, Organisatieadvies & Ontwikkeling

12
beroeps-
verenigingen
aangesloten

Ruim
63.000
unieke
gebruikers



Leerboeken nucleaire geneeskunde door de jaren heen

Leerboeken betreffende nucleaire geneeskunde zijn reeds verschenen in de eerste jaren van de ontwikkeling van het vakgebied in Nederland. Waarschijnlijk was de bekendste van deze leerboeken "Nucleaire Geneeskunde", in 1972 uitgebracht door de Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde en geschreven door prof. dr. K.H. Ephraïm. Minder bekend is het boek "Radio-actieve isotopen en hun algemeen biologische en medische toepassingen" van radioloog J.Th. van der Werff en met een eerste editie reeds in 1964 gepubliceerd. Karel Ephraïm was

de eerste hoogleraar nucleaire geneeskunde en zijn benoeming in 1971 betrof een dubbele benoeming aan de Rijksuniversiteit Utrecht en aan de Technische Hogeschool Delft (TvNG 2019;40). Johannes Theodorus van der Werff was wiskundige en radioloog en zijn boek werd destijds beschouwd als een ware leidraad voor een isotopenlaboratorium (MEMORAD 2024;1:38-41). Hoewel oorspronkelijk in 1992 bedoeld voor paramedici opgeleid in de nucleaire geneeskunde groeide het leerboek "Nucleaire Geneeskunde" reeds in de editie

van 1999 tot een boek waarbij alle aspecten van de nucleaire geneeskunde zoals onderzoek en therapie met behulp van radioactieve verbindingen, de bereiding van de radiofarmaca, de apparatuur en stralingsbescherming werden behandeld. Het boek werd niet alleen verplichte stof voor de opleiding tot medisch nucleair werker maar ook een handig naslagwerk voor medisch specialisten in opleiding. Vanwege de populariteit verschenen daaropvolgende edities van het leerboek in 2003, 2008, 2014 en recentelijk in 2023.

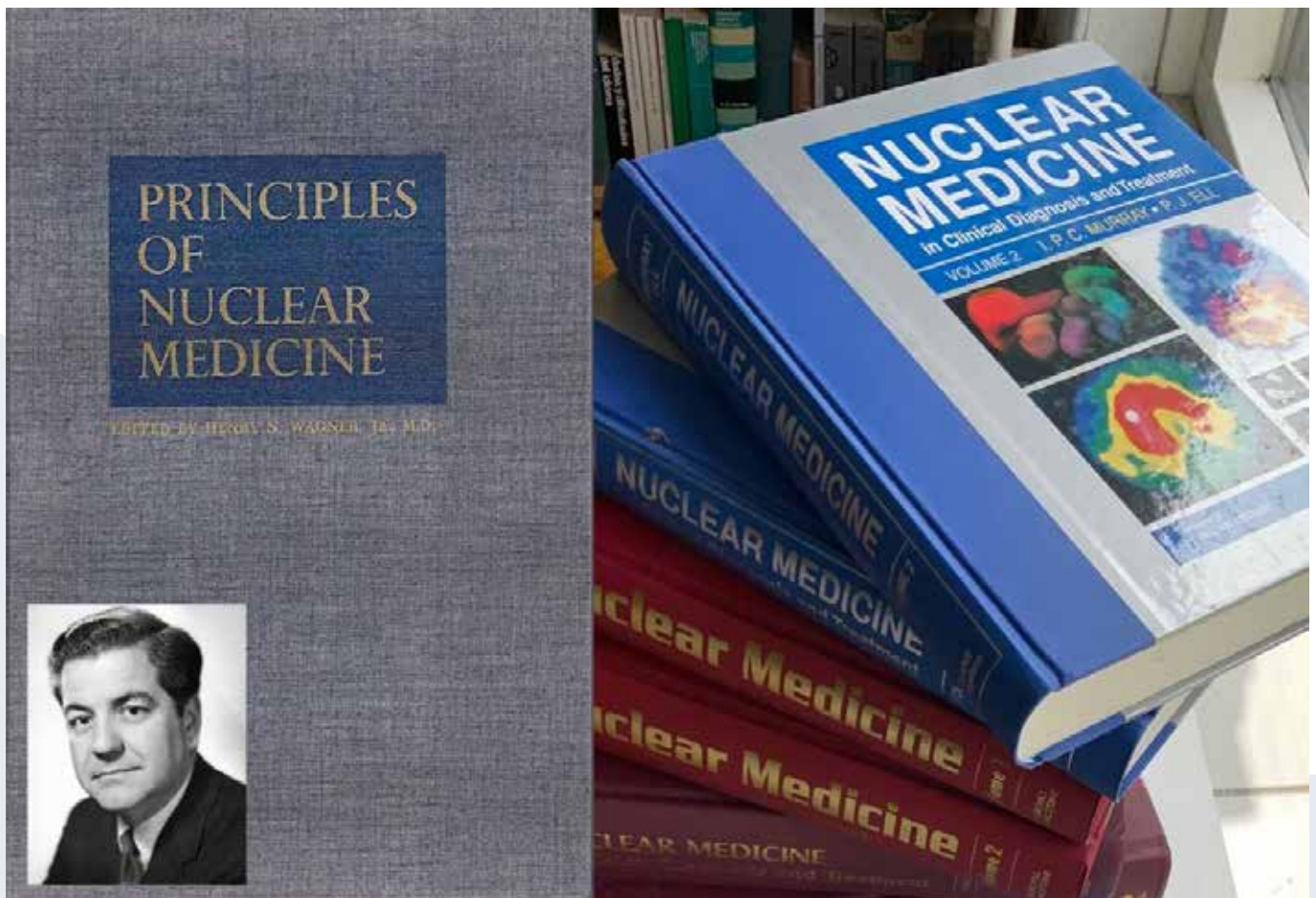


Nederlandse leerboeken met linksboven de cover van het boek van J.Th. van der Werff, linksonder de cover van het boek van K.H. Ephraïm en rechts diverse edities van het leerboek Nucleaire Geneeskunde.

Op internationaal niveau zijn door de jaren heen tientallen nucleair geneeskundige leerboeken uitgegeven. Het boek "Principles of Nuclear Medicine" met als editor Henry N. Wagner Jr. en uitgegeven door W.B. Saunders in 1968 groeide in de jaren zeventig uit tot een van de eerste klassiekers. Allesomvattend in de jaren negentig werd het boek "Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment". Met als editors de hoogleraren Provan Murray en Peter Ell werd de eerste editie van dit boek uitgebracht door Churchill Livingstone in 1994. De daaropvolgende edities van 1998 en 2004 weerspiegelden in grote

mate de geleidelijke evolutie van de nucleaire geneeskunde tot één waar de hybride beeldvorming met voornamelijk PET/CT een belangrijke plaats zou nemen. Voor deze laatste editie zou, wegens het overlijden van prof. Murray, Sam Gambhir naast Peter Ell als editor fungeren. Het boek van Murray, Ell en later Gambhir werd beschouwd als naslagwerk door vele generaties nucleair geneeskundigen en een verplichte component bij alle afdelingen nucleaire geneeskunde, voornamelijk welke betrokken waren bij de opleiding. Echter, door de opmars van PET/CT, SPECT/CT en later PET/MRI is een soort verschuiving

opgetreden met steeds meer toepassingsgerichte tekstboeken in de etalage. Waarschijnlijk een van de laatste projecten waarin de nucleaire geneeskunde integraal is gepresenteerd, is het boek "Nuclear Medicine and Molecular Imaging" uitgebracht door Elsevier in 2022 met als hoofdredacteur hoogleraar Alberto Signore. In 2910 bladzijden en 4 boekdelen worden vrijwel alle aspecten van de moderne nucleaire en moleculaire beeldvorming besproken. Bedacht als een soort nucleair geneeskundige encyclopedie is de Nederlandse inbreng te vinden in 14 hoofdstukken.



Toonaangevende leerboeken op internationaal niveau: links de cover van "Principles of Nuclear Medicine" van Henry Wagner Jr. (kader), rechts diverse edities van het boek "Nuclear Medicine in Diagnosis and Treatment".

Een voorbeeld van multidisciplinaire leerboeken over specifieke toepassingen met belangrijke inbreng van de nucleaire geneeskunde, betreft boeken met als onderwerp radiogeleide chirurgie en de schildwachtklierprocedure. Voor deze toepassingen zou de nucleaire geneeskunde een essentiële tweezijdige rol spelen in de identificatie van de schildwachtklieren en andere radioactieve targets. Ten eerste door het genereren van preoperatieve beeldvorming voor het lokalisatieonderzoek en ten tweede in de operatiekamer met behulp van een gammadetector voor de

resectie van de schildwachtklieren. De methode zou in de jaren negentig groeien tot standaard van zorg bij het melanoom en het mammacarcinoom. Later, met de introductie van SPECT/CT werd de schildwachtklierprocedure toegankelijk gemaakt bij urologische, gynaecologische en hoofd/hals maligniteiten. Het groeiproces van radiogeleide chirurgie ging in de eerste decennia van deze eeuw gepaard met het verschijnen van diverse leerboeken waarbij de rol van SPECT/CT als routekaart voor interventie bevestigd werd.

Voor het schrijven van deze Uit de Oude Doos heeft de redactie van het TvNG een beroep gedaan op diverse collegae die door de jaren heen betrokken zijn geweest bij het uitgeven van verschillende tekstboeken. In columnstijl memoreren zij hoe en wanneer deze leerboeken zijn verschenen. Emeritus professor nucleaire geneeskunde Peter van Rijk passeert bij de Nederlandse leerboeken van het eerste uur de revue en geeft tevens context aan de nucleaire geneeskunde van toen. Kees Hoefnagel (voormalig nucleair geneeskundige in het AVL) memoreert hoe een van



Diverse toepassingsgerichte boeken betreffende radiogeleide chirurgie en schildwachtklierprocedure.

de klassiekers in de nucleaire geneeskunde, het boek van Murray en Ell, tot stand kwam. Ellinor Sokole-Busemann (voormalig klinisch fysicus in het AMC) detailleert in haar verslag diverse aspecten van fysische tekstboeken. Wim van den Broek (voormalig paramedisch hoofd nucleaire geneeskunde Radboud UMC) memoreert de

evolutie in drie decennia van het boek Nucleaire Geneeskunde van een soort klapper tot een gebonden naslagwerk. Tot slot licht hoogleraar Omgo Nieweg, een van de grondleggers in Nederland van de schildwachtklierprocedure, de totstandkoming van het boek "Radioguided Surgery" toe. Het was in al deze maanden een

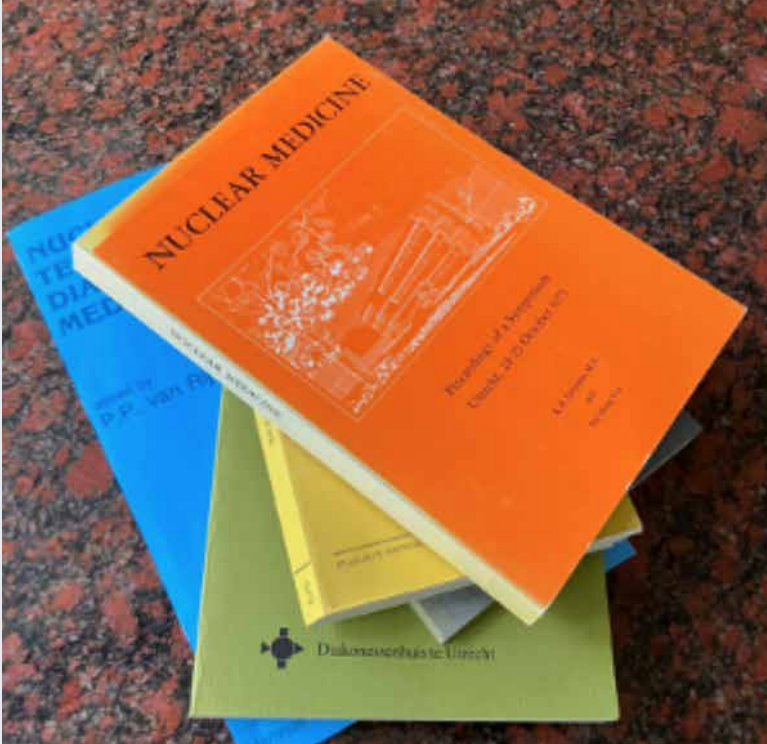
ware zoektocht naar oude boeken. In sommige gevallen zoals die van Ellinor Sokole-Busemann leidde dat tot de schenking van diverse tekstboeken aan het Trefpunt Medische Geschiedenis te Urk (<https://www.tmg.nl>). Een mogelijkheid die toegankelijk voor iedereen is. De taak is volbracht.



Zoektocht naar leerboeken van vroeger: Ellinor Sokole-Busemann geflankeerd door Renato Valdés Olmos en Peter van Rijk (zittend).

Leerboeken Uit de Oude Doos van Utrecht

Peter van Rijk, emeritus hoogleraar nucleaire geneeskunde



Op verzoek van de redactie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde beschrijf ik uit de periode in de jaren zeventig en begin tachtig over de Nucleaire Geneeskunde in Utrecht, de leerervaringen met vroege onderzoeken en de promotie van de nucleaire geneeskunde door publicaties vanuit Utrecht.

Nadat ik als semiarts eind 1970, begin 1971 de cursus Nucleaire Geneeskunde van de Wetenschappelijke Raad voor Kernenergie had gevolgd kreeg ik direct een baan aangeboden door de pas in Utrecht geïnstalleerde prof. dr. K.H. Ephraïm. Dit kon echter pas ingaan in september 1971 na mijn artsexamen. Begin 1972 kreeg ik van professor Ephraïm zijn recente (gele) uitgave "Nucleaire Geneeskunde" uit de serie "De Nederlandse Bibliotheek der Geneeskunde, deel 68".

Internationaal was alleen het boek "Principles of Nuclear Medicine" (1968) van Henry Wagner Jr. III als studieboek bekend.

Het Utrechtse team werd in 1972 nog versterkt met internist, collega Oei Hong Yoe en een jaar later met radioloog dr. Gerrit de Haas. Deze Nederlandse uitgave van Ephraïm was voor de toekomstige nucleair geneeskundigen jarenlang de nucleaire bijbel, en het is interessant om hieruit te putten om de toen gangbare onderzoeken niet te vergeten. In deze periode bestond de CT nog niet, hoewel de eerste reconstructiemodellen al waren ontstaan uit formules oorspronkelijk ontwikkeld in de nucleaire wereld. Hetzelfde gold voor de MRI die in eerste instantie nog Nuclear Magnetic Resonance heette, maar al snel door de radiologen werd omgedoopt tot Magnetic Resonance Imaging ten einde dit veld te claimen.

Ultrageluid beeldvorming was zonder enige betekenis en werd met scepsis bekeken.

Laat onverlet dat ook het scala van toepassingen in de nucleaire geneeskunde maar heel gering was door de beperkte hoeveelheid beschikbare radiofarmaca. Ephraïm somt deze dan ook op:

- schildklier (I-131)
- lever (Tc-99m-Colloid)
- nieren (I-131 Hippuran)
- longen (Tc-99m-MAA)
- milt (Cr-51 of Tc-99m-gedenatureerde ery's)
- skeletscintigrafie (Sr-85)
- beenmerg (Tc-99m-colloid)
- hersenen (Tc-99m-pertechnetaat)
- radiocisternografie/ventriculografie (I-131 serumalbumine)
- placentagrafie (Tc-99m serumalbumine)!

Over dit laatste, placentagrafie, is nog wel een anekdote. Bij mijn afstuderen was het voor

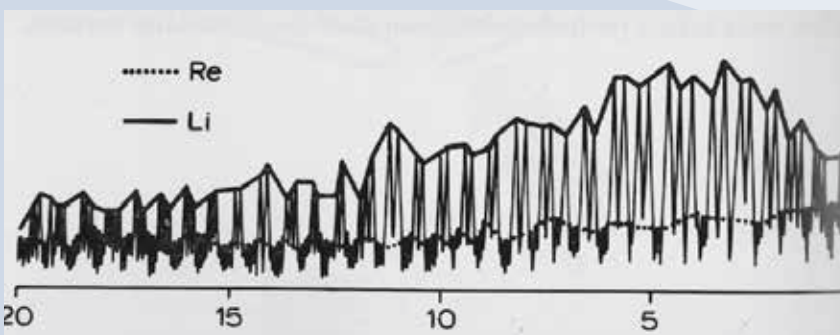
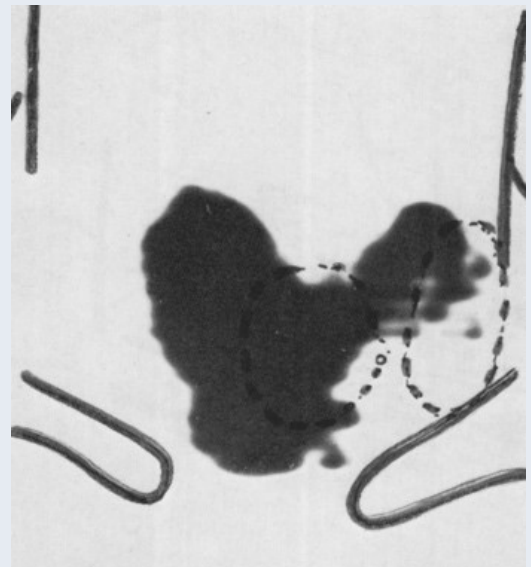
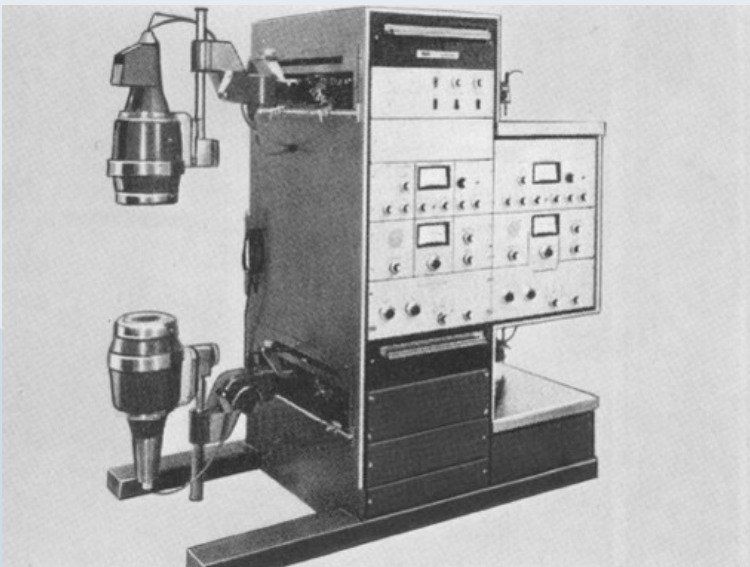
Verloskunde verplicht om tijdens het coschap een onderwerp uit te diepen en hierover een verslag te schrijven. Voor dit onderzoek had ik gekozen voor de diagnostiek van de placenta previa en dit vergeleken met de modaliteiten thermografische, ultrasone en nucleaire placentagrafie. Daarbij ook meegenomen de mogelijke schade voor moeder en kind door het onderzoek. In deze periode was men wetenschappelijk niet zeker van de potentiële schade door toepassing van deze drie technieken. Bij inleveren van mijn verslag bij de hoogleraar Verloskunde was deze nogal kort van stof: 'Beste heer van Rijk, ik heb er niets van begrepen. Neemt u genoeg met een 9 voor de eindlijst'.

Al in de vroegste jaren werd er gebruik gemaakt van I-131 voor de therapeutische behandeling van schildklierafwijkingen. Interessant was dat Ephraïm in zijn boek nog sprak van negatronen in plaats van elektronen. Behalve de beperkte diagnostische (in vivo) middelen was de nucleaire geneeskunde ook nog actief op een ander vlak, namelijk de in-vitro technieken van de radio-immuno assay test (RIA). Hiervoor moesten wij dagelijks tientallen uitslagen controleren en verslaan. In latere jaren is dit onder de hoede gekomen van de Klinische Chemie.

Instrumentarium

Begin jaren zeventig was de gammacamera nog een bijzonderheid. In eerste instantie

werkten wij met een dubbelkops rectilineaire scanner en een enkelkops scanner. De scanners waren uitgerust met collimatoren voor een gefocuste afbeelding. Hierbij kon de ruimtelijke oplossing wel 5-6 mm zijn maar de dikte van de afbeelding was maar een centimeter. Dus eigenlijk was het al een tomografische snede. Voor de dubbelkops scanner dus twee sneden. De scantijd voor bijvoorbeeld een schildklier was een kwartier. Voor de opnamen van de grotere lever was dit ondoenlijk indien men meer doorsneden wilde maken. Het onderzoek naar de sentinel node bij het mammacarcinoom stierf een schone dood door de lange scantijd. Pas na de introductie van de gammacamera werden dit routine onderzoeken.



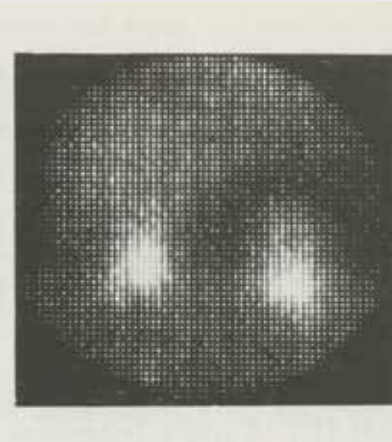
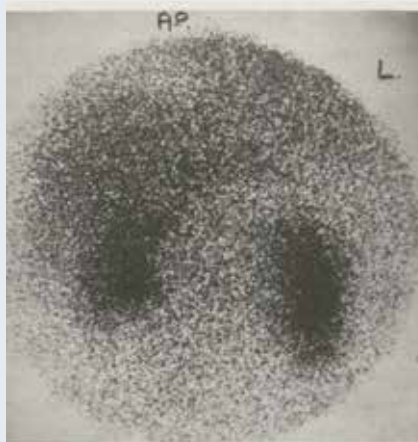
Ook de renografie met I-131 Hippuran werd in de begin jaren zeventig nog verricht met een tweetal gecollimeerde scintillatiedetectoren verbonden met een dual ratemeter. Dit gaf direct een links-rechts curve van de activiteit opname in de nieren in de tijd.

Met de nieuwe gammacamera en de digitalisering verkregen wij, voor ons gevoel, wonderschone hoge resolutie beelden! Enkele voorbeelden zijn ook vermeld in het boek van Ephraïm zoals een gedigitaliseerde I-131 Hippuran nierscan naast de conventionele foto van de persistence-scope. Hiermee konden wij "Dynamisch-Kinetisch" onderzoek verrichten. De opnames konden gemaakt worden in "list-mode", waarbij elke 10 milliseconden de fotonlocatie werd weggeschreven met tapes vol data als gevolg, maar alle vrijheden nog aanwezig bleven voor latere analyse. Het alternatief was opnames in 'frame-mode' met een gefixeerd tijdsinterval. De term "Dynamisch-Kinetisch" kwam van professor Ephraïm maar ik heb het nooit begrepen.

Symposium Nucleaire Geneeskunde

In oktober 1975 werd er met de opening van het nieuwe Instituut voor Nucleaire Geneeskunde Utrecht een groot symposium georganiseerd met K.H. Ephraïm en Oei Hong Yoe als editors. Uit het programma blijkt dat er veel aandacht was voor de nieuwe digitale technieken zoals tomografie door middel van Fresnel Zone Plate, de Seven Pinhole Tomografie (later verder ontwikkeld tot de kleine dierenscanner van Beekman) met de stationaire camera, aangezien de roterende camera nog niet bestond.

Er was veel aandacht voor (patho) fysiologische nierstudies van Oei Hong Yoe en de mogelijkheden na recente niertransplantaties in het AZU, alsmede de radionuclide nier-angiografie van dr. de Haas. Bijzonder waren de Emissie-Transmissie studies voor pericard effusie (de Haas) en de dynamische long transmissie onderzoeken (Mattart) met hoge radioactiviteit in de 'Flat Field' bron. Deze werd gebruikt om dagelijks de homogeniteit van de gammacamera



te controleren. Ook de toepassing van radionuclide flebografie voor de detectie van diep veneuze trombose en longembolieën (van Rijk-Zwicker) en de eerste resultaten van de proefpersonen met Tl-201 hartscans (Jambroes, van Rijk) mogen niet onvermeld blijven.

Qualitätskriterien in der Nuclearmedizin

Vanuit Utrecht waren wij ook internationaal actief met bijdragen aan het boekwerk van de Duitse vereniging in 1975 (Kopenhagen) waar wij hebben gerapporteerd over de eerste Tl-201 myocardi scans (obsoleet?), het flebografie onderzoek bij diepe veneuze trombose (obsoleet), transmissie technieken (obsoleet), ontwikkeling cholestintigrafie met asialo-orosomucoid (obsoleet) en (de) convolutie technieken (standaard). Ontwikkelingen komen en gaan.

Symposium Nucleaire Diagnostiek Diaconessenhuis Utrecht (1979)

Ter gelegenheid van de opening van de afdeling Nucleaire Geneeskunde in het Diaconessen Ziekenhuis Utrecht door dr. G. de Haas en mijzelf hebben wij een symposium boek samengesteld. Hierin is al duidelijk de progressie in de nucleaire geneeskunde zichtbaar zoals:

- de uitbreiding van het longventilatie onderzoek met behulp van Xe-133 gas en het longtrilhaar onderzoek met aerosolen;
- de nieuwe toepassingen van Tc-99m-Hida voor cholestintigrafie als diagnostiek van de galwegproblematiek;
- de ontwikkeling van nieuwe toepassingen in de tomografische reconstructie technieken;
- de recente toepassingen van I-131-Adesterol voor bijnieronderzoek;
- de verbetering van de algoritmen voor gated ejectiefractie bepalingen.

Nuclear Techniques in Diagnostic Medicine. Edited: P.P. van Rijk (1986)

Begin jaren tachtig was professor Ephraïm als editor bezig met het compileren van een nieuw boek van een aantal internationale befaamde schrijvers. Helaas was hij door een ernstige ziekte niet in staat om dit werk te continueren en kwam het werk stil te liggen. In tweede instantie kwam de uitgever Martinus Nijhoff Publishers bij mij met het verzoek of ik als editor wilde fungeren.

Het boek bestond in principe uit twee delen waarbij het eerste deel aandacht gaf aan de basiswetenschap van de nucleaire

geneeskunde die noodzakelijk was voor het begrijpen van de mogelijkheden en de beperkingen van de onderzoeken. Het tweede deel omvatte de disciplines in de geneeskunde die baat kunnen hebben bij nucleaire technieken om bepaalde klinische problemen op te lossen. De auteurs waren door professor Ephraïm uitgezocht, zowel in Europa als de Verenigde Staten, wegens hun persoonlijke interesse in speciale onderdelen.

Vanuit Utrecht was er een hoofdstuk "data acquisition and processing in in-vivo nuclear medicine" met

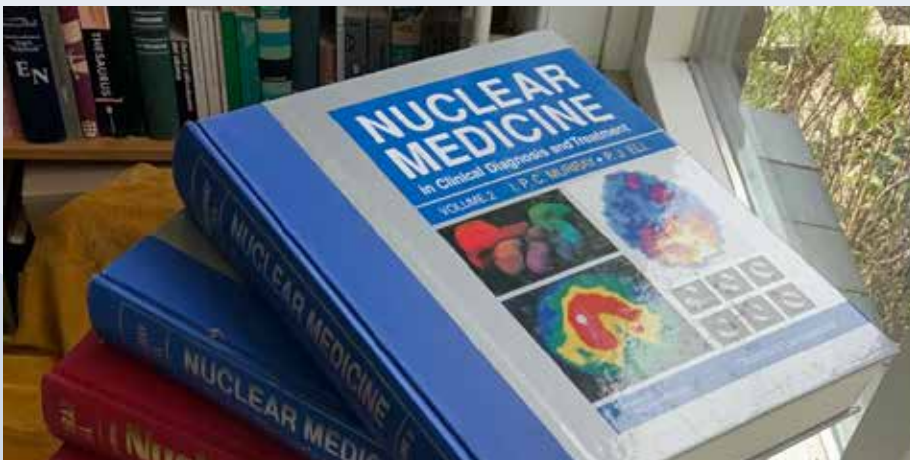
auteurs S.L. Bacharach en C.N. de Graaf. Daarnaast een bijdrage in "Radionuclide techniques in Cardiology" door P.P. van Rijk, J.J. Bailey en C.N. de Graaf. Als laatste een hoofdstuk "Radionuclide techniques in Hematology" door J.J.M. Marx en J.F. Verzijlbergen. De doorlooptijd voor zo'n boek is er een van de lange adem. Het blijkt dat de auteurs allen een druk leven hebben met onderzoek, subsidieaanvragen en zij dragen meestal ook de verantwoordelijkheid voor een afdeling. Daarom was het noodzakelijk om regelmatig aan de bel te trekken of zelfs op bezoek te

gaan om erop aan te dringen het geplande hoofdstuk in te leveren. Helaas bleek dat dit toch geen hoge prioriteit had. Uiteindelijk waren toch alle hoofdstukken na jaren ingeleverd en heeft Martinus Nijhoff het boek gepubliceerd. Het meest frustrerende was dat door de lange doorlooptijd de auteurs, die zich wel aan de geplande tijd hadden gehouden, eigenlijk bij hun publicatie al een verouderde versie hadden ingeleverd. Hiervoor heb ik als editor mijn excuses aangeboden. Voor mij dan ook:

Eens maar nooit weer!

Tekstboeken uit (in) de oude doos

Kees Hoefnagel, voormalig nucleair geneeskundige NKI/AVL



In de jaren dat ik werkzaam was in het Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoekhuis (NKI/ AVL) heb ik bijdragen geleverd aan verscheidene tekstboeken, waarvan het "Textbook Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment" van I.P.C. Murray en P.J. Ell (1-3) verreweg het belangrijkste was.

Achteraf gezien wordt duidelijk dat de ontmoeting met sommige mensen een richtinggevende invloed op je loopbaan hadden.

In mijn geval waren dat zeker prof. Jan van der Schoot, de kinderoncologen prof. Tom Voûte en dr. Jan de Kraker, prof. Provan Murray en prof. Peter Ell. Als jong nucleair geneeskundige presenteerde ik in augustus 1984 de eerste resultaten van scintigrafie en therapie met ¹³¹I-MIBG bij kinderen met neuroblastoom op het 3^e Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine in Seoul, Zuid Korea. De voorzitter van mijn sessie was de als Schot geboren

prof. I.P.C. Murray uit Sydney, grondlegger van de nucleaire geneeskunde in Australië. In de discussie stelde hij een belangrijke vraag: "Heeft u deze diagnostiek ook toegepast bij andere tumoren van de neurale lijst?" Mijn antwoord was: "Nee, maar zodra ik thuis ben ga ik dat zeker doen, dank u wel!" We begonnen meteen en drie maanden later behandelden wij de eerste carcinoïd patiënt met ¹³¹I-MIBG, gevolgd door patiënten met maligne pheochromocytoom,

paraganglioom en medullair schildkliercarcinoom.

Later ontving Provan Murray mijn echtgenote en mij in zijn huis in Sydney (een oud politiebureau met nog volledig intacte cellen in de basement) en vroeg hij mij om bij te dragen aan zijn grote project, een volledig tekstboek over klinische toepassing van de nucleaire geneeskunde, als auteur en als section editor voor het gedeelte over oncologie (diagnostiek en therapie).

Inmiddels had prof. P.J. Ell als voorzitter van de EANM mij gevraagd om een Task Group (later Committee) Radionuclide Therapy op te richten en voor te zitten. Het lukte om hierin een zestal collega's uit evenzovele landen plaats te laten nemen, ieder met expertise en praktische ervaring met een andere toentertijd gangbare radionuclide therapie. En dat kwam goed uit bij dat verzoek over dat tekstboek. Een van de eerste taken van de Task Group werd het schrijven en als groep editen van de hoofdstukken over radionuclide therapie voor het tekstboek van Murray en Ell.

Het tekstboek van Murray en Ell werd omschreven als "essential reading for nuclear medicine physicians and radiologists but

also of great value to all clinicians by identifying the optimal use of nuclear medicine in their specialties. A highly practical yet encyclopaedic work".

"Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment" bevat acht onderdelen:

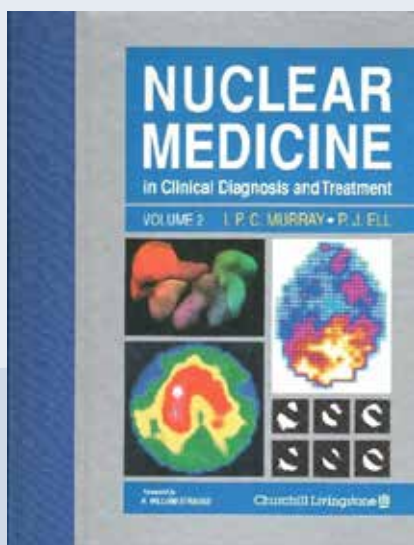
- Nuclear medicine in Acute Care (editor: C.J. Palestro)
- Nuclear Medicine in Renal Disorders (editor: M.D. Blafox)
- Quantitative Studies of Gastrointestinal Function (editor: R.G. McLean)
- Nuclear Medicine in Neurological and Psychiatric Diagnosis (editor: P.J. Ell)
- Nuclear Medicine in Tumor Diagnosis and Therapy (editor: C.A. Hoefnagel)
- Nuclear Medicine in Disorders of Bones and Joints (editor: I.P.C. Murray)
- Nuclear Cardiology (editor: S.R. Underwood)
- Basic Sciences (editor: B.F. Hutton)

De hoofdstukken van dit grote tekstboek (twee "dikke pillen") werden geschreven door experts van over de hele wereld met ook een bijdrage van Nederlandse auteurs: acht hoofdstukken in de

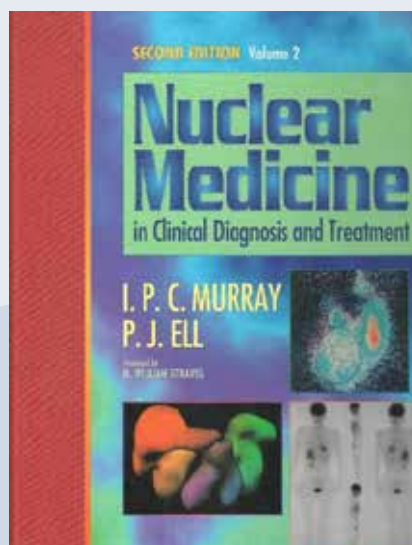
eerste editie (1994), tien in de 2^e editie (1998) en elf in de 3^e editie (2004).

Alle edities bestonden uit twee delen met een uitgebreid overzicht van nucleair geneeskundige toepassingen die in diverse landen, waaronder Nederland, verplichte lesstof voor de specialisatie in de nucleaire geneeskunde werden en in de bibliotheek van vrijwel alle afdelingen als naslagwerk kwamen te staan. De eerste editie (1994) omvatte 1388 pagina's, waarvan in het 5^e Chapter 257 pagina's (18,5%) over oncologische toepassingen (83 bladzijden radionuclide therapie). Vier jaar later verscheen de tweede editie met updates en uitbreiding: thans 1688 pagina's, waarvan 362 over oncologie (21,5%).

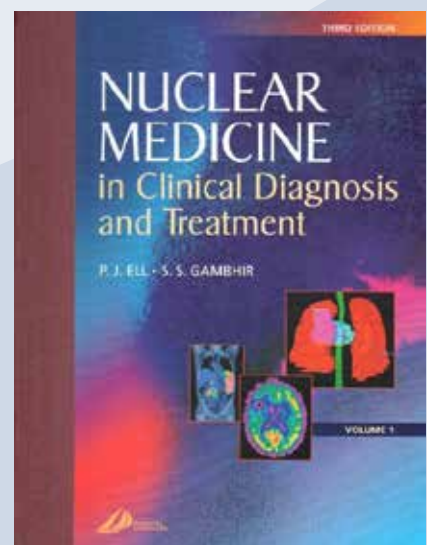
Na het overlijden van prof. Provan Murray in december 2000 werd een derde en nog uitgebreidere uitgave ter hand genomen door prof. Peter Ell met de Amerikaanse prof. Sam Gambhir als editors. Met de toename van inbreng door Amerikaanse auteurs beslaat dit werk een kleine 2000 bladzijden en werd oncologie van Chapter 5 naar Chapter 1 "gepromoveerd", nu met 589 pagina's (30,2 %).



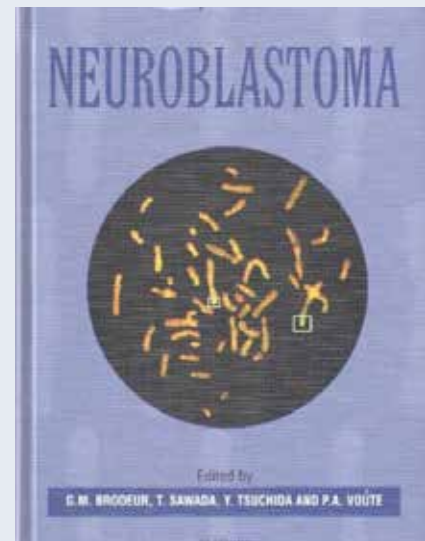
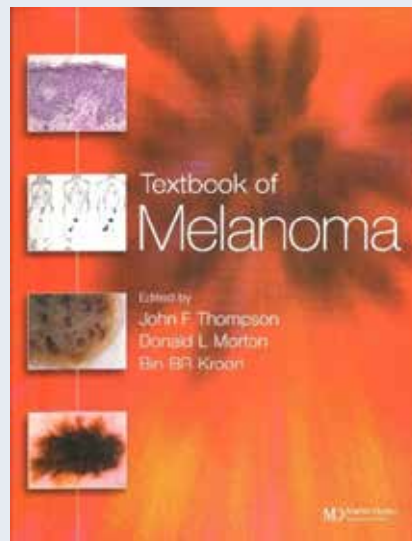
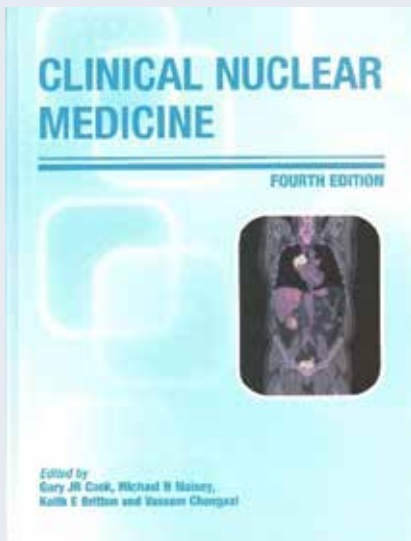
1st edition



2nd edition



3rd edition



Behalve voor het tekstboek van Murray en Ell, schreven collega's uit het NKI/AvL en ik ook hoofdstukken voor diverse andere tekstboeken:

- ✓ Clinical Nuclear Medicine (3rd edition, 1998) (4)
- ✓ Clinical Nuclear Medicine (4th edition, 2006) (5)
- ✓ Pediatric Nuclear Imaging (1994) (6)
- ✓ Nucleaire Geneeskunde (3e druk, 2008) (7)
- ✓ Textbook of Melanoma (2004) (8)
- ✓ Neuroblastoma (2000) (9)
- ✓ Radioimmunotherapy of Cancer (2000) (10)

Referenties

1. I.P.C. Murray and P.J. Ell. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 1994, Churchill Livingstone, London, ISBN 0 443 04710 3
2. I.P.C. Murray and P.J. Ell. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 2nd edition. 1998, Churchill Livingstone, London, ISBN 0 443 05861 X
3. P.J. Ell and S.S. Gambhir. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, 3rd edition. 2004, Churchill Livingstone, London, ISBN 0 443 07312 0
4. M.N. Maisey, K.E. Britton, B.D. Collier. Clinical Nuclear Medicine, 3rd edition. 1998 Chapman & Hall, London, ISBN 0 412 75180 1
5. G.J.R. Cook, M.N. Maisey, K.E. Britton, V. Chengazi. Clinical Nuclear Medicine, 4th edition. 2006 Hodder Arnold, London, ISBN 0 340 81239 7
6. J.H. Miller and M.J. Gelfand. Pediatric Nuclear Imaging. 1994, W.B. Saunders Company, Philadelphia, ISBN 0 7216 3685 3
7. W.J.M. van den Broek, P.C. Barneveld, C. Lemstra, P. van Urk. Nucleaire geneeskunde, 3e druk. 2008, Elsevier/De Tijdstroom, Maarssen, ISBN 978 90 352 2968 6
8. J.F. Thompson, D.L. Morton, B.B.R. Kroon. Textbook of Melanoma. 2004, Martin Dunitz, London, ISBN 1 90186565 7
9. G.M. Brodeur, T. Sawada, Y. Tsuchida, P.A. Voûte. Neuroblastoma. 2000, Elsevier, Amsterdam, ISBN 0 444 50222 X
10. P.G. Abrams and A.R. Fritzberg. Radioimmunotherapy of Cancer. 2000, Marcel Dekker, New York, ISBN 0 8247 0277 8

Nuclear medicine textbooks: reminiscences of a physicist covering 50 years

Ellinor Sokole-Busemann, voormalig klinisch fysicus AMC



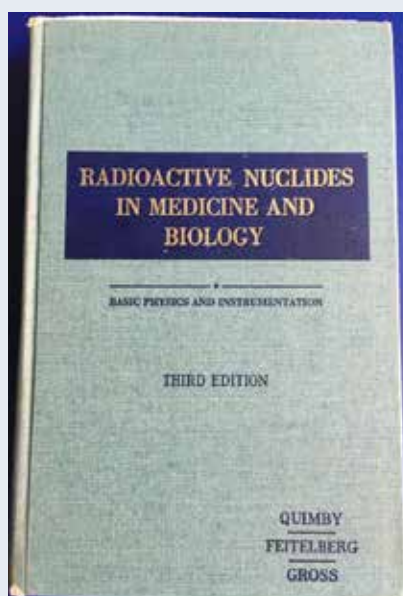
Textbooks were always an essential part of my education, work and teaching in nuclear medicine spanning the years 1965 to 2015. A selection of the textbooks in nuclear medicine from my book shelf, together with their provenance, is presented here.

Period 1965-1970

In September 1965, fresh out of Sussex University (UK) with a bachelor's degree in physics in my pocket, I entered the department of Nuclear Medicine, Radiotherapy and Health Physics at Kent and Canterbury Hospital (UK) as hospital physicist to join the senior physicist. I was 21 years old, and a complete novice. Six weeks later, the senior physicist left the department to emigrate to New Zealand. I was left to provide the continuity for all the physics tasks required for diagnostic radioisotope tests, radiotherapy treatment planning, and radiation protection until a successor was appointed.

Radioisotope in vivo tests at that time were mainly thyroid uptake, thyroid imaging by a primitive manual method, and kidney function, using Geiger counters, collimated scintillation probes and single channel analysers with analogue readout of counting rates. Prior to each session of a particular clinical test, the analogue counting equipment needed to be appropriately calibrated (e.g. for a thyroid uptake measurement or simultaneous dual probe measurement of kidney function). The department's workshop was in the process of developing a rectilinear scanner. The main reference textbook was "Radioisotopes in clinical research and diagnosis" (Veall and Fetter, 1958). Monographs for individual clinical topics were starting to be produced by the UK Hospital Physicists' Association and the Radiochemical Centre (Amersham). In 1968, I moved to New York City and worked in radiotherapy until, in

1969, I enrolled in a one-year M.Sc. degree programme in radiological physics at Columbia University (New York City). The teaching faculty included Edith Quimby, Harold H. Rossi, Ruberts Rugh, and Eric Hall, all well-known pioneers in the fields of nuclear medicine, radiology and radiobiology. I was particularly drawn to Edith Quimby (<https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.09.017>). Edith Quimby, born in 1891, received a B.Sc. degree in mathematics and physics in 1912 and a M.Sc. degree in physics in 1915. Her pioneering work in radiology and nuclear medicine commenced in 1919 when she became assistant physicist in the first research laboratory for medical applications of radiation at New York City Memorial Hospital, working with Gioacchino Failla (a student of Marie Curie). In the early 1940's she joined Columbia University where she contributed to developing the first education program in radiological physics in the United States.



When I met Edith Quimby in 1969, she was 78 years old, with a 50-year history of amazing scientific achievements and honours. She was officially retired, but was always at her desk whenever I passed her room. Her text book "Radioactive nuclides in medicine and biology: basic physics and instrumentation" (Quimby, Feitelberg and Gross, 3rd ed. 1970) became our course material. We were required to study the book and ask questions. At classes, Edith Quimby regaled us with stories about her early research work with radioactive isotopes (alas I made no notes). It was a stimulating experience. Her book covers a broad range of topics. Part 1, Basic Physics, includes chapters on radioactivity, interactions of radiation with matter, biological effects of ionising radiation, radiation hazards and their avoidance. Part 2 Instrumentation and laboratory methods, includes chapters on quantitative measurements in vitro and in vivo, statistical considerations in radiation counting, and laboratory design. A chapter titled "Distribution of radioactive material in the body" focuses on rectilinear scanners, and only briefly mentions the gamma

camera and positron scanner. Appendices give several tables for useful physiological constants, and also 4-place logarithms and exponentials which we depended on for calculations. There were at that time no electronic calculators, digital computers, or internet. Quimby's book later was a favourite "go to" book.

A more detailed, in-depth textbook was "Instrumentation in nuclear medicine" (Hine, Volume 1, 1967). Each chapter, written by a different author, gives a sound description of basic principles, and includes references. The book is divided into four parts: *Part 1* Fundamental concepts for the application of isotopes in medicine; *Part 2* Systems for radiation analysis (radiation detectors, electronic components of counting and data-analysis equipment, radiation safety monitoring equipment); *Part 3* Measurement of biological samples (liquid scintillation counting, radio-chromatographic techniques, gamma ray sample counting, nuclear activation analysis); *Part 4* Radioisotope measurements in vivo (scanning, positron scanning, radioisotope camera, whole body counting). These sections illustrate how much nuclear medicine in these early years involved in vitro measurements, as only part 4 introduces in vivo measurements and imaging.

The 896-page, unmissable textbook "Principles of nuclear medicine"



(ed. Wagner, 1968) appeared in this time period. As stated in its foreword: "throughout the book an attempt has been made to present the techniques of nuclear medicine in the light of the diagnostic problem at hand". It was for years an important reference text book for clinical nuclear medicine applications.

Period from 1970

In September 1970, with my M.Sc. degree in my other pocket, I moved to Amsterdam, where I started as klinisch fysicus in the Isotopen Laboratorium, Wilhelmina Gasthuis, of dr. Jan van der Schoot. My work now was devoted to nuclear medicine, and the textbooks that I consulted and collected reflect the development of nuclear medicine instrumentation and their quality control, the introduction in the 1970's of digital computers and digital nuclear medicine methods, the physics contributions to clinical nuclear medicine research projects of the department, and my own interests in nuclear medicine. During the 1970's, the Anger

scintillation camera (gamma camera) with computer became the basic imaging instrument in nuclear medicine, evident in these two textbooks from 1977. "Nuclear medicine physics, instrumentation and agents" (ed. Rollo 1977) aimed to be a complete up-to-date book in a single volume for physics and instrumentation of nuclear medicine. An essential approach was to describe how an instrument worked, and how to use it correctly and detect errors. Chapters present a detailed description of how the gamma camera works, factors that affect image formation, image evaluation with phantoms, the computer, and, in an appendix, a gamma camera quality control programme with test procedures. The scope of the book includes other fundamental topics, e.g. radioactivity, radiation detection and associated electronics, radiation safety, special imaging devices (including positron detection), statistical methods, and internal radiation dose estimate techniques. The final chapter deals generally with radiopharmaceuticals and their quality control.

"Quality control in nuclear medicine: radiopharmaceuticals, instrumentation and in vitro assays" (ed. Rhodes, 1977) is all about total quality of the nuclear medicine diagnostic process, more than just quality control testing. Main section headings are: basics of quality control; human factors; radiopharmaceuticals; imaging with the rectilinear scanner and gamma camera; and in vitro assays. Each section comprises several individual chapters. This was and remains an important book to appreciate and learn about different facets of quality assurance of the complete system.

Early nuclear medicine collaborations with clinical departments in the Wilhelmina Gasthuis led to the creation of one-topic books, e.g. "Thallium-201 myocardial imaging" (ed. Ritchie, Hamilton, Wackers, 1978) and "Diagnosis of salivary gland disorders" (ed. Graamans, van den Akker, 1991). Development and clinical application of new radiopharmaceuticals required calculation of internal radiation absorbed organ and whole body doses for which two books produced by the Society of Nuclear Medicine (USA) were essential reference sources: "MIRD Primer for absorbed dose calculations" and "MIRD: Radionuclide data and decay schemes" (MIRD Committee, Society of Nuclear Medicine, 1988). In 1980, I substituted for dr. Jan van der Schoot as the Netherlands representative at the WHO international workshop on Quality Assurance in Nuclear Medicine, in Heidelberg (Germany). The contacts made at this workshop and this unique experience stimulated my work in quality control and quality assurance. Various quality control and quality assurance projects led later to my Ph.D. thesis on "Quality assurance in nuclear medicine imaging: hardware and software aspects" (1990), University



of Amsterdam, and the "Quality control atlas for scintillation camera systems" (IAEA, 2003) (available to download as pdf: <https://www.iaea.org/publications/6337/iaea-quality-control-atlas-for-scintillation-camera-systems>).

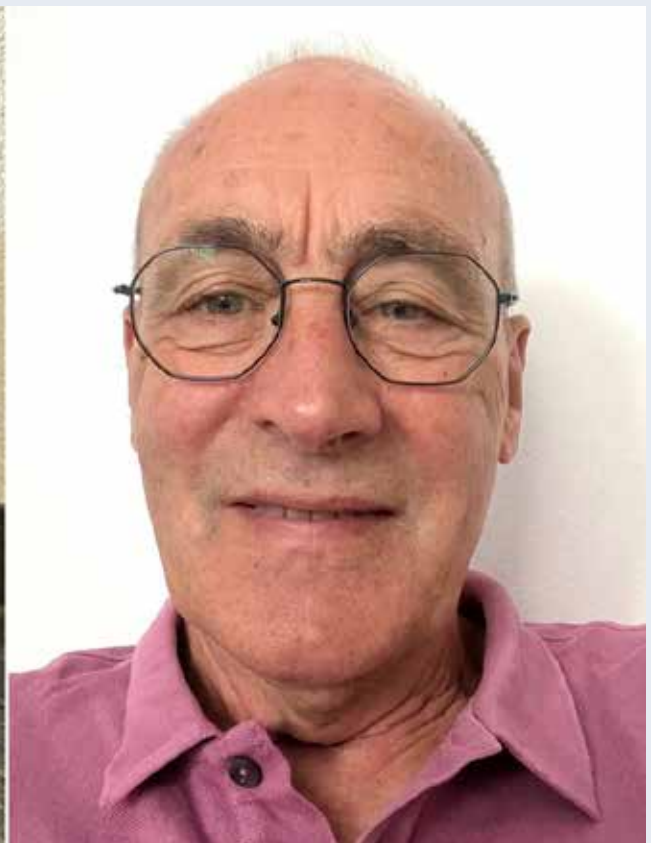
My last book contribution, after retirement, was the Appendix

"Artefacts and troubleshooting" in the text book "Nuclear medicine physics: a handbook for teachers and students" (ed. Bailey, Humm, Todd-Pokropek, van Aswegen, IAEA 2015) (available to download as pdf: <https://www.iaea.org/publications/10368/nuclear-medicine-physics>)

Note: The IAEA produces textbooks and reference books on a regular basis. These can be accessed and downloaded in pdf format from [www.iaea.org/publications - search](http://www.iaea.org/publications-search) nuclear medicine.

Leerboek Nucleaire Geneeskunde: van losbladig lesmateriaal naar hoogstaand leer- en naslagboek

Wim van den Broek, voormalig paramedisch hoofd nucleaire geneeskunde, Radboud UMC



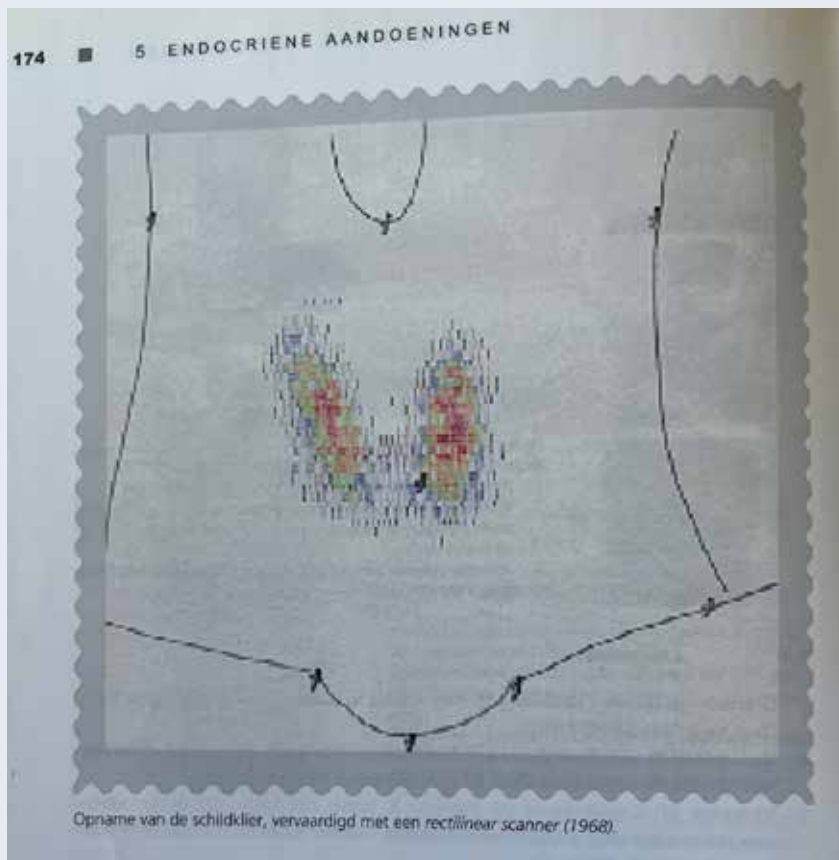
Tot begin jaren 1990 verzorgde de SOANG (Stichting Opleiding Assistenten in de Nucleaire Geneeskunde) een in-service opleiding tot Medisch Nucleair werker. De leerstof voor deze opleiding is gebundeld in een losbladige klapper. Toen in

1989 de MBRT-opleiding gestart werd, was er voor het nucleaire geneeskundige onderwijsdeel nog geen Nederlands leerboek. In 1992 wordt het losbladige lesmateriaal van de SOANG onder redactie van dr. G. de Haas gebundeld tot een hardcover "leerboek

Nucleaire Geneeskunde". Medische onderwerpen worden als eerste behandeld, waarbij het lichaam in grote lijnen van hoofd naar voeten wordt besproken. De ontwikkeling van de technieken in nucleaire geneeskunde maken dat in 1999 onder redactie van

dr. J. Camps en dr. M van Kroonenburgh bij Elsevier/ de Tijdstroom de eerste druk van het leerboek "Nucleaire Geneeskunde" wordt uitgebracht. Dit boek is afgestemd op de praktijk van 1996 met enkele onderwerpen die minder aandacht krijgen dan in het boek van G. de Haas en een toevoeging van de nieuwe technieken SPECT en PET. Alle leerstof is vanaf dat moment getoetst aan de Aanbevelingen van de NVNG welke in 1992 voor het eerst uitgegeven was. In de drie jaren na de uitgave van de eerste druk is er binnen het vakgebied nucleaire geneeskunde zoveel veranderd dat het reeds in 2003 gerechtvaardigd is om een met een nieuwe uitgave te komen. De redactie wordt uitgebreid met Peter van Urk en Wim van den Broek. Er worden meer of minder ingrijpende veranderingen aangebracht, het beeldmateriaal is herzien en van betere kwaliteit als voorheen. De medische onderwerpen worden als eerste behandeld, daarna de hoofdstukken over apparatuur, stralingsveiligheid en radiofarmacie. Naast een korte inleiding wat nucleaire geneeskunde nu inhoudt, is de opvallendste wijziging de toevoeging van het hoofdstuk over de veelzijdige aspecten van het beroep van medisch nucleair werker. Tevens zijn er in deze oplage herinneringen uit de begintijd van nucleaire geneeskunde opgenomen.

Met ingang van 2007 maakt het leerboek nucleaire geneeskunde deel uit van de boekenserie "Medische beeldvorming en Radiotherapie". Bij de uitgave van de derde druk in 2008, onder redactie van Wim van den Broek, Peter Barneveld, Clara Lemstra en Peter van Urk, is het leerboek geheel herzien en de volgorde van de hoofdstukken gewijzigd. Er is gekozen om de handelingen binnen een nucleair



geneeskundig onderzoek te volgen. Allereerst wordt de Radiofarmacie behandeld, gevolgd door hoofdstukken over de benodigde apparatuur, kwaliteitscontroles en beeldverwerking. Daarna twee hoofdstukken over patiëntendosimetrie en stralingsbescherming gevolgd door elf hoofdstukken waarin per orgaansysteem de onderzoeken aan bod komen. Het boek wordt afgesloten met een hoofdstuk over diagnostiek van tumoren en een hoofdstuk radionuclidetherapie. In 2014 wordt de vierde herziene uitgave uitgebracht onder redactie van Wim van den Broek, Peter Barneveld, Natascha Bruin en Clara Lemstra. Nieuwe ontwikkelingen binnen nucleaire geneeskunde, zoals PET/CT en SPECT/CT en de nieuwe richtlijnen worden in deze editie verwerkt. Geheel nieuw in

deze uitgave is een hoofdstuk over de toepassingen, uitvoering en interpretatie van PET/CT. Vanaf deze editie wordt het leerboek nucleaire geneeskunde digitaal opgeslagen in de studie-cloud inclusief samenvattingen van de onderwerpen, achtergrond links, controlevragen en de mogelijkheid om eigen aantekeningen te maken.



In 2016 is de MBRT-reeks overgegaan naar uitgeverij Bohn Stafleu van Loghum (BSL) die dat jaar de vijfde ongewijzigde druk uitgeeft.

In het dynamische vak nucleaire geneeskunde hebben er ook in de laatste tien jaar veel nieuwe ontwikkelingen plaatsgevonden, zoals de introductie van total body PET scanners, nieuwe algoritmen voor beeldreconstructie, beeldkwantificatie en dosimetrie, al dan niet met ondersteuning van artificiële intelligentie en nieuwe radiofarmaca.

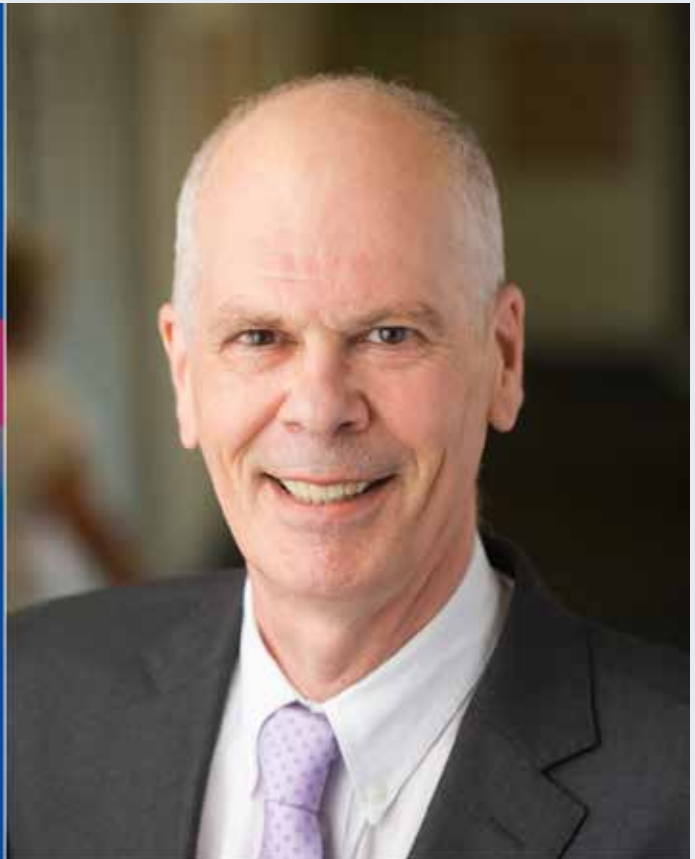
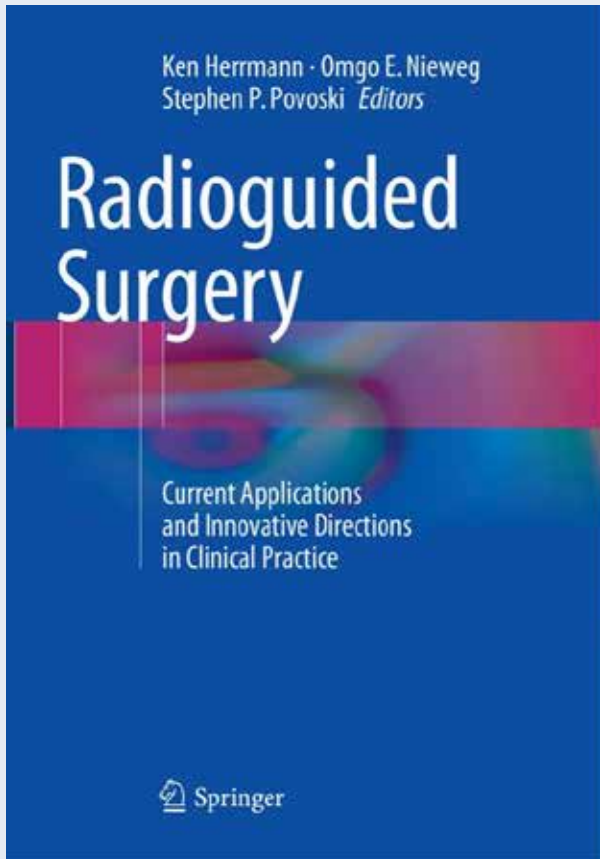
In 2023 is de zesde, volledig herziene editie van het leerboek "Nucleaire Geneeskunde" uitgekomen onder redactie van Willem Grootjans, Anne Arens, Peter Barneveld, Natascha Bruin en Anna Twiest. In deze zesde druk zijn alle laatste

ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde opgenomen. Het boek is toegespitst op de rol van de MBB'er bij de voorbereiding, uitvoer en afhandeling van nucleair geneeskundige onderzoeken en therapieën. De opbouw is veranderd, waarbij de eerste hoofdstukken de theoretische basis leggen over nucleaire geneeskunde en de gebruikte beeldvormende technieken. Meer verdiepende klinische hoofdstukken komen verderop in het boek aan bod. Zelfs nucleair geneeskundige onderzoeken die incidenteel of niet meer gedaan worden zijn niet vergeten. In het laatste hoofdstuk wordt een opsomming en korte beschrijving van deze onderzoeken uit de oude doos gegeven. De vele onderwerpen die in de vorige editie aan bod kwamen zijn volledig gereviseerd

en voorzien van relevante updates. Een aantal bestaande hoofdstukken is samengevoegd en er zijn nieuwe hoofdstukken toegevoegd. Hoewel het leerboek toegespitst is op de MBB'er, is het ook zeer geschikt als naslagwerk voor assistenten in opleiding, nucleair geneeskundigen, klinisch fysica, apothekers, biochemici en technisch geneeskundigen. Deze editie is in paperback uitvoering vormgegeven met unieke toegang tot de onlineversie van het aangeschafte exemplaar, inclusief de bijbehorende extra's. Van het losbladige lesmateriaal in de tachtiger jaren van de vorige eeuw is het leer- en naslagboek "Nucleaire Geneeskunde" in zes edities geëvolueerd naar een hoogstaand up-to-date Nederlands leer- en naslagboek voor nucleaire geneeskunde.

Radioguided Surgery - Revisited

Omgo E. Nieweg, M.D., Ph.D., FRACS, FSSO, Clinical Professor of Surgery, Central Medical School, The University of Sydney, Melanoma Institute Australia, The Poche Centre, Sydney, Australia



Radioguided opereren verschaft de chirurg real time informatie over de exacte plaats van te verwijderen weefsel. Met het blote oog niet te onderscheiden grenzen worden zo geïdentificeerd. Hierdoor kan de chirurg niet alleen beter bepalen welk weefsel verwijderd moet worden, maar ook wat behouden kan blijven. Radioguided chirurgie neemt al jaren toe in omvang en deze trend lijkt zich voort te zetten. Er zijn telkens nieuwe ontwikkelingen in de techniek, met als gevolg nieuwe toepassingen in de kliniek en zelfs nieuwe vakgebieden waar nucleaire geneeskunde, radiologie en chirurgie samenkomen.

Het maken van het boek "Radioguided Surgery" in 2016 was een initiatief van de Duitse nucleair geneeskundige Kenn Herrmann. Hij meende dat de vooruitgang op de diverse geassocieerde vakgebieden een boek rechtvaardigde. De doeleinden van het boek waren het bieden van een overzicht van deze vooruitgang in techniek maar ook van de klinische implicaties. Herrmann vroeg de Amerikaanse chirurg Stephen P. Povoski en mij om als editor dit concept samen met hem vorm te geven. Ik kende Kenn niet persoonlijk. Ik had hem nooit ontmoet (en nog steeds niet). Ik moet bekennen dat ik destijds niet veel zin had om deze taak op

mij te nemen. Kort tevoren had ik een nieuwe betrekking in Sydney aanvaard. Bovendien had ik enkele grote projecten onder handen en het schrijven en redigeren van een omvangrijk boek zoals hij dat in gedachten had vergt veel tijd en moeite.

Een belangrijke taak van een redacteur is bijvoorbeeld ervoor te zorgen dat de manuscripten van de beoogde hoofdstukken worden geschreven in de gewenste stijl van het boek en tijdig worden aangeleverd. Beoogde auteurs stellen het schrijven van hun hoofdstuk vaak uit tot vlak voor de deadline, of nog later. Ik snap

dat wel, want ik ben zelf ook zo'n laatschrijver. Iedereen heeft het druk, en urgente zaken krijgen vaak voorrang boven belangrijke zaken. Het activeren en aanmanen van collegae is vervelend en kan leiden tot verstoring van een voorheen goede verstandhouding. Ik had op dat moment geen zin in zulk gedoe, bedankte voor de eer en wenste Kenn veel succes. Tot mijn verbazing nam hij echter geen genoegen met mijn negatieve respons. Ik herhaalde dat er op dat moment andere zaken mijn aandacht vroegen en ik verontschuldigde me, maar hij hield voet bij stuk. In de daaropvolgende weken kreeg ik meerdere berichten van hem. Hij stond erop dat ik mee zou doen. Uiteindelijk bezweek ik voor de passie van deze man. Ook het unieke feit dat ik ben opgeleid in zowel de chirurgie als de nucleaire geneeskunde speelde een rol bij het uiteindelijke besluit toe te stemmen. Zo'n voorrecht schept ook verplichtingen. Het was veel werk maar we wisten we ons gesteund door de schare van bekwame en ijverige medeauteurs. Terugkijkend stemt het eindresultaat tot tevredenheid. Het boek begint met hoofdstukken gewijd aan historie, basale principes en methodologie. Vervolgens worden resultaten beschreven bij een reeks van klinische toepassingen, gevolgd door een blik op de toekomst. Tot slot wordt een aantal illustratieve ziektegevallen besproken. Het boek

telt 503 bladzijden verdeeld over 29 hoofdstukken met 142 illustraties. Naast de conventionele hardcover kwam er ook een e-versie. De European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging wijdde twee recensies aan het boek (1,2) hetgeen ongebruikelijk is. Beide lovend. Door het boek bladerend wordt duidelijk dat er sinds de verschijning in 2016 vorderingen zijn gemaakt, zowel bij de beeldvorming als in de chirurgie. Hoewel het grootste deel nog relevant is, zijn met name de klinische resultaten wat gedateerd. Dit geldt ook voor het hoofdstuk van mijn eigen specifieke vakgebied melanoomchirurgie. Ten tijde van de publicatie van het boek in 2016 bedroeg de kans op overleving van patiënten met hematogene metastasering een luttele paar procent. Met de moderne immunotherapie overleeft nu de helft! Gezien deze spectaculaire resultaten is het indicatiegebied voor de adjuvante immunotherapie inmiddels aan het uitbreiden naar vroegere stadia van de ziekte, zoals patiënten met een ongunstig type primaire tumor, onafhankelijk van eventuele lymfeklierkliermetastasering. In dit licht vragen sommigen zich al af wat het nut van de sentinel node biopsie in de nabije toekomst zal zijn en deze ingreep is ter discussie gesteld (3). Hoewel het boek hier en daar dus niet meer actueel is resteert er genoeg

relevante informatie die aanschaf rechtvaardigt. De conclusie is dat, zolang er geen tweede editie is, het onderhavige boek van waarde blijft voor hen die zich in deze fascinerende materie willen verdiepen. ♦

Referenties

1. Skanjeti A, Rubello D, Gammarile F. Book review on: Radioguided Surgery: Current applications and innovative Directions in Clinical Practice. Ken Herrmann, Omgo E. Nieweg and Stephen P. Povoski (eds). Springer, Heidelberg, Germany. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2016) 43: 1566 DOI 10.1007/s00259-16-3405-6
2. Di Stasio GD, Cuccurullo V, Mansi L. Ken Herrmann, Omgo E. Nieweg and Stephen P. Povoski (eds): Radioguided surgery. Current applications and innovative directions in clinical practice Springer International publishing Switzerland, 2016. ISBN 978-3-319-26049-5. Ken Herrmann, Omgo E. Nieweg and Stephen P. Povoski (eds): Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44: 9112 DOI 10.1007/s00259-017-3625-43
3. Nakamura Y. The Role and Necessity of Sentinel Lymph Node biopsy for invasive melanoma. Front Med (Lausanne). 2019 22;6:231. doi: 10.3389/fmed.2019.00231. PMID: 31696119; PMCID: PMC6817613



Find a guideline

Search key word, example: sodium fluoride



Contents

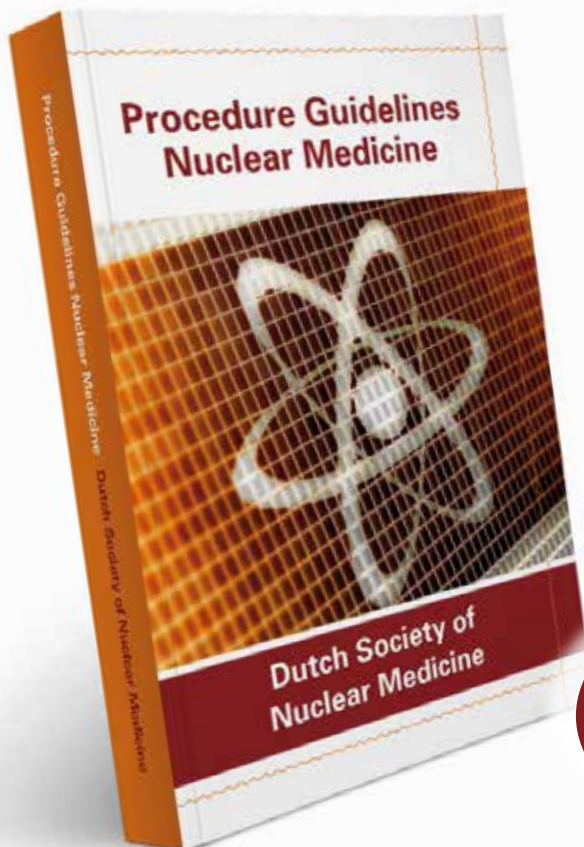
These procedure guidelines describe almost all common patient investigations and therapies that are carried out by a department of nuclear medicine.

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

[read the introduction »](#)

guidelinesnuclearmedicine.com

digitaal beschikbaar
voor leden van NVNG



ISBN:

ISBN 978-90-78876-09-0

Uitgever:

Kloosterhof Neer B.V.

Omvang:

780 pagina's

Uitvoering:

garengenaaid

Prijs:

€ 53 (leden NVNG excl. verzendkosten)

€ 79,50 (excl. verzendkosten)

€ 53

(voor leden NVNG)

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, 17 september 2024



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

drs. B. Bosveld (eindredactie)
drs. J. Emmering
prof. dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
dr. M. Pool
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand
drs. D.N.J. Wyndaele

*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

Open Access

In samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor
Nucleaire Geneeskunde zal TvNG in een Open Access-
vorm worden aangeboden op
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Versrijningsdata, jaargang 46

Nummer 4: 17 december 2024

Aanleveren kopij, jaargang 46

Nummer 4: 1 oktober 2024

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

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

Adviesraad

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

Cursus- en congresagenda

2024

Total-Body PET Conference 2024

19 - 21 September 2024, Groningen, Netherlands,
<https://totalbodypet2020org.wordpress.com>

IPET 2024 - International Conference on Hybrid Imaging

7 - 11 October 2024, IAEA Headquarters, Vienna, Austria,
<https://www.iaea.org/events/ipet-2024>

EANM 2024 - 37th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

19 - 23 October, 2024, Hamburg, Germany,
<https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

SandwichCursus najaar 2024, Nucleaire geneeskunde/radiologie en Musculoskeletale Radiologie

5 - 8 November 2024, Ede, Nederland, <https://radiologen.nl/opleiding-nascholing/sandwichcursus>

EMUC24 - 16th European Multidisciplinary Congress of Urological Cancers

7 - 10 November 2024, Lisbon, Portugal, <https://emuc.org/>

RSNA 2024 - 110th Annual Meeting Radiological Society of North America

1 - 5 December 2024, Chicago, USA, <https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings>

Wetenschappelijke NVNG Symposium Najaar 2024: "Inflammation Imaging"

13 December 2024, Congrescentrum Eenhoorn, Amersfoort, <https://excelcs.nl/event/nvng-najaar/#inschrijven>

2025

Het Prostaatkanker Congres 2025

15 Januari 2025, Hotel Theater Figi, Zeist, <https://www.bureau-prevents.nl/congres/prostaatkanker-congres-2025>

ECR 2025 - European Congress of Radiology: Planet Radiology

26 February - 2 March 2025, Vienna, Austria, <https://www.myesr.org/congress/>

SGBCC 2025 - 19th St. Gallen International Breast Cancer Conference

12 - 15 March 2025, Vienna, Austria, <https://www.sg-bcc.org>

ALASBIMN 2025 - XXX Congreso Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear

13 - 17 March, Benito Juárez - Quintana Roo, Cancún, México,
<https://www.alasbimnmexico2025.com>

SNMMI 2025 Annual Meeting

21 - 24 June, 2025, New Orleans, USA,
<https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=118193>