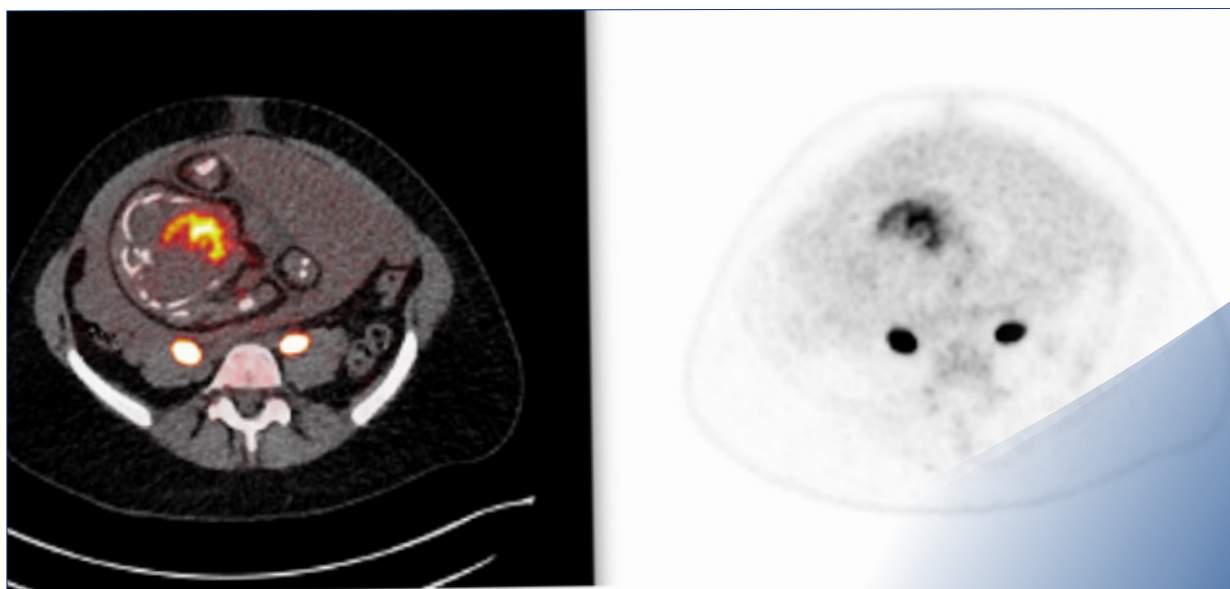


tijdschrift voor  
**NUCLEAIRE  
GENEESKUNDE**



**Lang axiaal gezichtsveld PET/CT en  
onderzoek bij de zwangere patiënte**

**Kunstmatige intelligentie bij [ $^{18}\text{F}$ ]PSMA PET/CT**

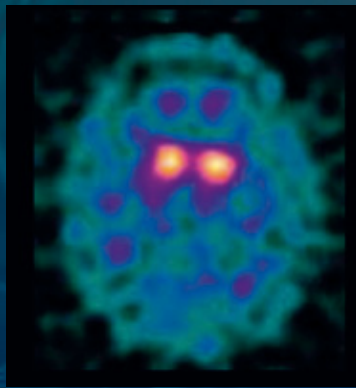
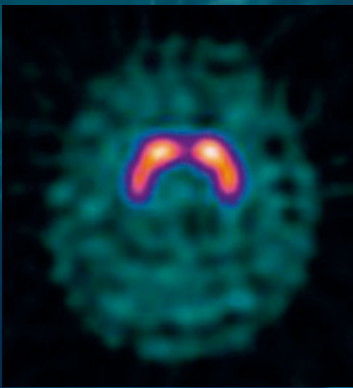
**Toekomst Nederlandse nucleaire geneeskunde in de belangstelling**



GE HealthCare

# 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 (<sup>123</sup>I)

## 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 (<sup>123</sup>I) 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 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 schildklierblokkerende 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** 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 toegediende 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 alleen 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, benzatropine, bupropion, cocaïne, mazindol, methylfenidaat, fentermine en sertraline. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, budipine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol and 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, formicatie (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. **AFLEVERSTATUS** 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 jan 2021; verkorte bijsluiter gedateerd 29 februari 2024.

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

© 2024 GE HealthCare. DaTQUANT and 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](http://www.gehealthcare.com) 03-2024 JB00339NL/OS THE NETHERLANDS

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



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

# INHOUD

## OORSPRONKELIJKE ARTIKELEN

Extreem lage dosis wholebody PET/CT bij de zwangere patiënte: scanprotocol en eerste ervaring

*S. Jansen; C. Lok; W. Vogel*

3301

Context-level machine learning ter verbetering van de identificatie van lymfeklier- en botmetastasen bij prostaatkankerpatiënten met [<sup>18</sup>F]PSMA-1007-PET

*R. Poelarends; J. van Dalen; J. van Dijk; H. Stevens; B. Vendel*

3306

## ECOSYSTEEM NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Rapport Nederlands Innovatie-Ecosysteem voor Nucleaire Geneeskunde uitgekomen

3312

## KWARTIERMAKER NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Roadmap Nucleaire Geneesmiddelen ontwikkeling Nederland

*W. Oyen*

3314

## FORUM

De stralende toekomst van de PALLAS-reactor

3316

## ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Radionuclide therapy for ovarian cancer based on follicle stimulating hormone

*I. Antunes*

3326

## WHITE PAPER

White paper: Unlocking the full potential of cancer treatments using targeted radionuclide therapy through Netherlands-UK partnerships

3328

## PROEFSCHRIFTEN

Optimised detection, visualisation and quantification of the coronary artery plaque: which pathway?

*M. Dobrolinska*

3342

A  $\beta$  vision on diagnosis

*T. Jansen*

3347

## CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3350

## Oplossend vermogen

Twee edities geleden, in het decembertijdschrift van 2023, stonden wij kort stil bij de politieke verandering die heeft plaatsgevonden door de verkiezingswinst van de PVV/BBB/NSC in november jongstleden. Wij vroegen ons toen af wat dit zou gaan doen met het zorgklimaat en de wijze waarop dit toekomstbestendig gemaakt dient te worden. Inmiddels, een half jaar verder, ligt er een hoofdlijnenakkoord van het beoogde kabinet op tafel. Er is een paragraaf gewijd aan zorg en onderwijs. Maar wie verwacht dat daarin concrete oplossingen worden aangedragen voor bestaande problemen, komt helaas van de koude kermis thuis. Zeker, er staan mooie beloftes in die iedereen, ongeacht politieke signatuur, zal onderschrijven. En de wil om deze beloftes waar te maken zal ongetwijfeld aanwezig zijn. Maar de manier waarop dit moet gebeuren en, misschien nog wel belangrijker, hoe dit gefinancierd moet worden, blijft tot nog toe ongewis. Daarnaast zijn er meerdere (schijnbare?) tegenstellingen die de kop opsteken in het document. Een voorbeeld: personeelskrapte in de zorg aanpakken? Goed idee. Maar hoe is dit te harmoniseren met een afbouw van de mogelijkheden tot arbeidsmigratie en het ophogen van de kwalificatie tot kennismigrant? Met innovatie dan misschien? Ja, maar met forse ombuigingen in het verschieft voor onder andere het Nationaal Groeifonds en het fonds voor Onderwijs en Wetenschap<sup>1</sup> is dit niet bepaald als speerpunt aangemerkt. Deze puzzel verdient nog de nodige aandacht de komende tijd en we wensen de leggers veel wijsheid toe met de uitvoering van de hoofdlijnen. Hopelijk wordt er goed geluisterd naar de te consulteren specialisten op zorggebied.

Dat goed luisteren naar professionals tot breed gedragen besluiten met grote positieve impact kan leiden, bewijst de casus 'PALLAS'. Ook hieraan besteedden wij al eerder aandacht, maar de accordering van financiering eind vorig jaar noopt tot een nadere beschouwing van dit zeer heuglijke feit. Hiertoe hebben wij een aantal collega's uit het veld gevraagd óf en hoe dit de toekomst van de Nucleaire Geneeskunde in Nederland en daarbuiten gaat bepalen, in een uitgebreid interview. Daarnaast is er, in het verlengde hiervan, extra aandacht voor de werkzaamheden van prof. Wim Oyen, die recent is aangesteld als kwartiermaker nucleaire geneesmiddelenontwikkeling voor het ministerie van VWS. In deze rol zal Wim het ecosysteem van nucleaire geneeskunde in Nederland en de relevante toekomstdoelen ervan nader uitwerken. Om dit proces te ondersteunen is onlangs een rapport opgesteld door Technopolis, waarvan we de samenvatting publiceren in dit nummer van het TvNG. Voorts is er recent een white paper verschenen waarin de wens wordt beschreven om, door middel van samenwerking tussen Nederland en Groot-Brittannië op het gebied van radioligand therapie, de introductie en het gebruik van nieuwe radiofarmaca te versnellen. Julie Nonnekens en Samantha Terry praten u verderop in deze editie bij.

Kortom, beleidsmatig gebeurt er nogal wat. Maar ook op de werkvloer zitten wij niet stil. Sanne Jansen et al. bijvoorbeeld presenteren een lage dosis scanprotocol op de large-field-of-view PET/CT, geschikt voor adequate beeldvorming van zwangere vrouwen met minimale stralingsbelasting. Remco Poelarends et al. introduceren het gebruik van een machine learning protocol voor een beter onderscheid tussen maligne en benigne uptake van [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 in klieren en bot. Onze Onderzoeker in de kijker is dit keer Inês Antunes, die in het UMCG

<sup>1</sup>Analyse hoofdlijnenakkoord 2025-2028, Centraal Planbureau, mei 2024

de eerste stappen op het gebied van radionuclide therapie voor de bestrijding van ovariumcarcinoom onderzoekt, en hiervoor recent een subsidie van het KWF heeft ontvangen. Tot slot is er aandacht voor twee promovendi, te weten Magdalena Dobrolinska, die recent een lijvig proefschrift heeft afgerond over cardiale multimodality imaging, en Tom Jansen, met een interessante verhandeling over de beeldvorming van  $\beta$ -cellen.

Al met al een diverse samenstelling van het tijdschrift deze editie. Met de wetenschappelijke vergadering van de NVNG op 21 juni aanstaande in zicht, wensen wij u een prettig zomerreces en pakken we de draad weer op in september. Dan hopen we ook wat meer contouren te kunnen ontwaren van de concrete plannen die het beoogde kabinet voor ons in petto heeft. Benieuwd of zij beschikken over evenveel oplossend vermogen als de nieuwste generatie PET-scanners.

### **Ben Bulten & Renato Valdés Olmos**

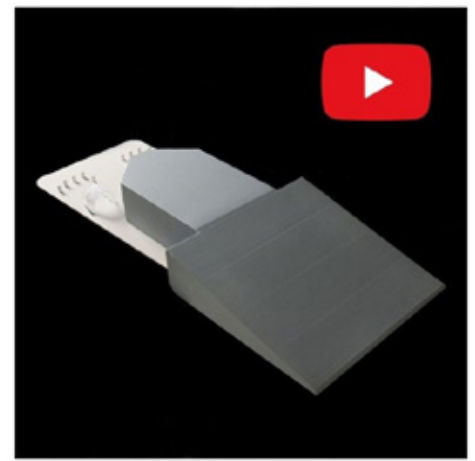
#### *Bijschrift coverfoto:*

Transversale slices PET/CT (links) en PET (rechts) met extreem lage dosis van [ $^{18}\text{F}$ ]FDG bij een zwangere patiënte laten een doorsnede van de thorax van de foetus zien met metabole activiteit in beide ventrikels van het hart passend bij foetale circulatie met gelijke druk links en rechts door de nog open ductus Botalli. Het beeld komt uit het artikel. "Extreem lage dosis wholebody PET/CT bij de zwangere patiënt: scanprotocol en eerste ervaring" van S.M.A. Jansen et al.





**for-med.nl**  
customized medical accessories



# Extreem lage dosis wholebody PET/CT bij de zwangere patiënte: scanprotocol en eerste ervaring

S.M.A. Jansen, MD, PhD<sup>1</sup>; C.A.R. Lok, MD, PhD<sup>2</sup>; W.V. Vogel, MD, PhD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Nucleaire Geneeskunde, <sup>2</sup>Afdeling Gynaecologie, <sup>3</sup>Afdeling Radiotherapie, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (AVL), Amsterdam

## PET-CT en zwangerschap

Het krijgen van inzicht in de epidemiologie van kanker tijdens zwangerschap is uitdagend aangezien de oncologische en obstetrische databases meestal niet gekoppeld zijn. De incidentie wordt geschat op 25-100 per 100.000 zwangerschappen (1). Bij circa 165.000 geboorten per jaar komt dat neer op ongeveer 100-200 zwangeren met kanker per jaar. De meeste patiënten (50%) presenteren zich met een mamma carcinoom. Daarnaast worden patiënten gezien met kanker waaronder maligne lymfoom, cervixcarcinoom en melanoom. Door de overlap van symptomen kan vroege detectie een probleem zijn. Tegelijkertijd spelen er grote dilemma's rondom de best mogelijke zorg met het minste risico voor de foetus. Zo zijn lichamelijk onderzoek, echo, mammografie, röntgenfoto's en puncties wel mogelijk, maar is een MRI met gadolinium, een contrast CT en zeker een PET-CT gecontra-indiceerd. Een deel van de zwangere patiënten zal echter protocollair wel een indicatie hebben voor [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT.

Zwangerschap is tot nu toe een relatieve contra-indicatie voor het maken van een PET/CT. De stralingsbelasting door intraveneuze toediening van het radiofarmacon en de straling van de CT vormen slechts een minimaal risico voor de moeder, maar mogelijk een groter risico voor de foetus. Studies naar de foetale dosimetrie adviseerden tot dusver negatief ten aanzien van het maken

van een PET/CT in zwangere patiënten met kanker in verband met het risico op een miskraam, groei retardatie en carcinogenese (2). Ondanks deze risico's wordt in individuele gevallen een PET/CT overwogen en het belang van moeder en kind gezamenlijk gewogen. Een reden om deze individuele afweging te maken is bijvoorbeeld als de genezingskans van de moeder en daarmee ook de toekomst van het kind bedreigd wordt door een verkeerde diagnose of suboptimale stadiëring. Op basis van deze afweging wordt incidenteel toch gekozen om een [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT te maken. In dat geval worden uitgebreide concessies gedaan aan zowel de beeldkwaliteit als de stralingsbelasting voor de patiënte. Gangbare voorbeelden zijn het reduceren van de (lowdose) CT dosis en beeldkwaliteit. Ook kan de nucleair geneeskundige ervoor kiezen om de toegediende dosis [<sup>18</sup>F]FDG te halveren en daarna de emissie-tijd en acquisitie-tijd te verlengen ter (gedeeltelijke) compensatie. Ten slotte kan getracht worden de verblijftijd van het radiofarmacon in de nieren en blaas te verkorten door geforceerde diurese met extra orale prehydratie, vocht per infuus, en/of het inbrengen van een verblijfskatheter. Het spreekt voor zich dat het voor een zwangere erg belastend kan zijn om lang te moeten liggen in één houding, terwijl nog extra aandrang om te plassen ontstaat. Een invasieve handeling als het plaatsen van een blaaskatheter is gezien het infectierisico niet wenselijk. Ook zal er stress ervaren worden door

de wetenschap dat het ongeboren kind aan een significante dosis straling wordt blootgesteld.

Met de komst van de wholebody PET/CT, ook wel long axial field of view (LAFOV) PET/CT genoemd, kan de stralingsdosis dusdanig verlaagd worden dat het mogelijk wordt een zwangere patiënte veilig te scannen zonder grote compromissen te hoeven doen aan de beeldkwaliteit en de belasting voor de patiënt. In Nederland is inmiddels in drie centra een LAFOV PET/CT beschikbaar: de Siemens Biograph Vision Quadra. Door de zeer lange detector van 106 cm is de sensitiviteit zeer hoog; circa een factor 10 hoger dan huidige gangbare scanners. Daardoor hoeft er een minder hoge dosis van het radiofarmacon gegeven te worden om een goede resolutie en signaal-ruis verhouding te bewerkstelligen, of kan er sneller gescand worden waardoor de zwangere patiënt minder lang plat en stil hoeft te liggen. De drie centra hebben hun protocollen onderling afgestemd om zwangeren veilig en goed te kunnen scannen. In dit artikel bespreken wij de aanpak in het AVL.

## Scanprotocol

In het AVL is een generiek protocol opgesteld voor stralingsgevoelige patiënten, dus niet alleen zwangere vrouwen maar ook zeer jonge patiënten in de fertile leeftijd en patiënten met het Li-fraumeni syndroom. Bij een stralingsgevoelige patiënt wordt dit vermeld in de aanvraag van de PET/CT. De nucleair geneeskundige/nucleair radioloog zal

dan het juiste protocol toekennen. Op basis van de beschikbare literatuur, en in overleg met de andere centra, is bij FDG PET/CT gekozen voor een [<sup>18</sup>F]FDG dosis van slechts 0,3 MBq/kg (3,4). Dit is een verlaging van ruim een factor vier ten opzichte van de 1,5 MBq/Kg die in het AVL als reguliere dosis op de Quadra wordt gebruikt. Hierbij wordt een ondergrens van 15 MBq gehanteerd, voornamelijk wegens beperkingen om deze zeer lage dosis met de beschikbare apparatuur in het hotlab nauwkeurig en reproduceerbaar te kunnen optrekken. Deze factor vier verlaging wordt volledig gecompenseerd door de emissie acquisitie te verlengen van 5 naar 20 minuten, waardoor de volledige beeldkwaliteit zonder compromis wordt verkregen.

Bij deze zeer lage toegediende dosis [<sup>18</sup>F]FDG is het nog steeds nodig om de verblijftijd in nieren en blaas te minimaliseren, maar zijn daarvoor geen zeer belastende of invasieve handelingen meer gerechtvaardigd. Bovenop de normale instructies voor prehydratie is het advies om ook na de scan door te gaan met extra water drinken en frequent te blijven plassen. Alleen patiënten die moeite hebben met drinken kunnen een infuus krijgen tijdens de toediening en rustperiode (300 mL 0.9% NaCl in 60 minuten). Furosemide en een blaaskatheter worden in principe niet meer gegeven. In combinatie maken deze factoren de [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT veel minder belastend voor

een zwangere patiënt, waardoor zij makkelijker stil kan liggen, en dit komt de beeldkwaliteit weer ten goede. Voor tracers anders dan [<sup>18</sup>F]FDG is nog geen gestandaardiseerd protocol ontwikkeld ten aanzien van de dosisreductie en acquisitie methode. Daarvoor zullen door de nucleair geneeskundige of nucleair radioloog samen met de apotheker en de klinisch fysicus per patiënt keuzes gemaakt worden met het protocol voor [<sup>18</sup>F]FDG als leidraad. De PET beelden worden bij deze patiënten standaard opgenomen in Listmode. Dit maakt het mogelijk om achteraf een deel van de opgenomen minuten selectief uit de reconstructie weg te laten, bijvoorbeeld als de patiënt op dat moment ongewenste bewegingen maakt. Daardoor wordt de kans vergroot dat het onderzoek bruikbare beelden oplevert, ook in situaties waarin een zwangere patiënte moeite heeft om stil te blijven liggen. Tenslotte is ook de CT-dosis fors lager; deze wordt standaard verlaagd tot 25 mAs zonder dosis-adaptatie toe te staan. De Quadra in het AVL is daarnaast voorzien van een tin-filter. Dit filter bevindt zich bij de röntgenbron van de CT. De fotonen met een lage energie, die zorgen voor een hogere stralingsdosis door absorptie maar nauwelijks bijdragen aan de beeldkwaliteit, worden weg gefilterd voordat ze de patiënt bereiken. Op deze manier kan theoretisch een dosisreductie van wel 90% worden bereikt. Op dit moment wordt het tin-filter in het AVL

geoptimaliseerd voor de toepassing bij stralingsgevoelige patiënten.

### Casus

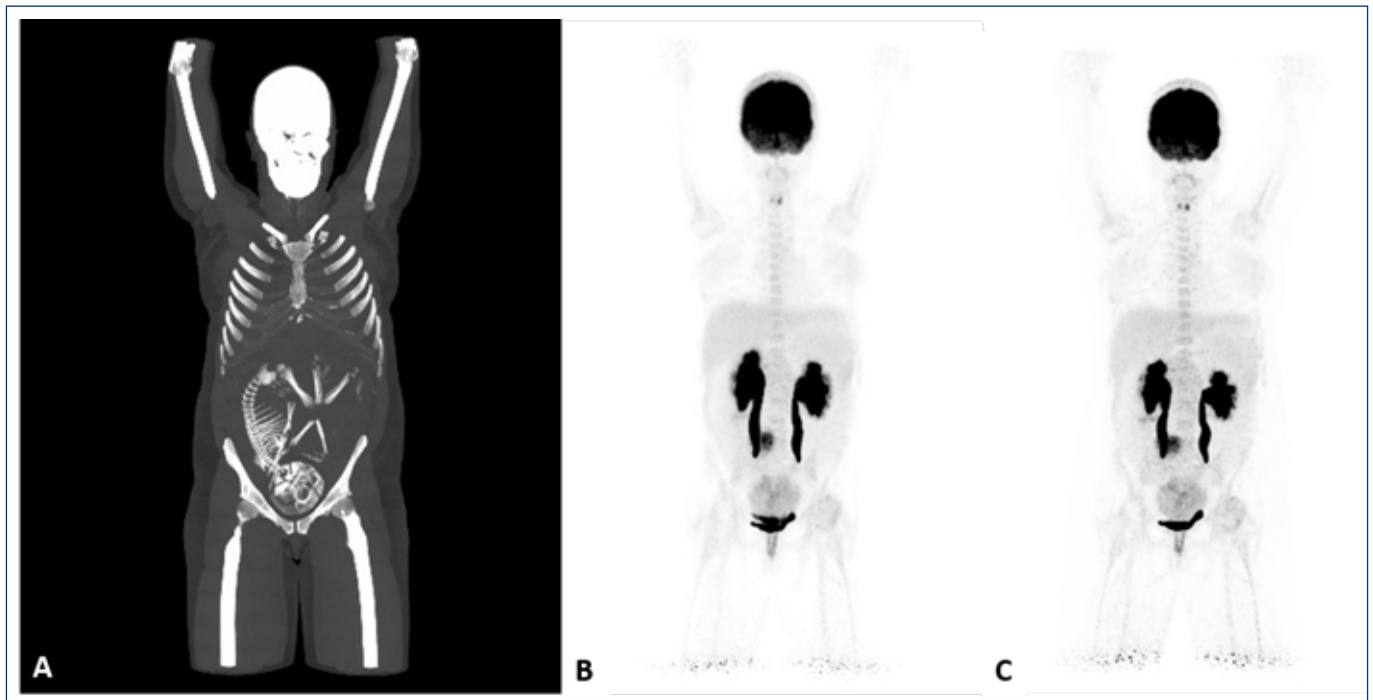
In het AVL kwam een patiënte van 30 jaar oud met een snelgroeiend Ewingsarcoom. Zij was 36 weken in verwachting van een gezonde baby. Door de snelle progressie van het Ewingsarcoom kon beeldvorming ter stadiëring niet wachten. Ze werd voorbereid en gescand volgens het protocol voor stralingsgevoelige patiënten, zie tabel 1. Na het uitwerken van de PET beelden bleek dat patiënte gedurende de scan iets was verschoven in de craniocaudale richting, mogelijk door beweging van de foetus. Dit is goed zichtbaar in figuur 1 door een dubbele weergave van de activiteit in de blaas (B). Met de Listmode reconstructie konden we de laatste 10 minuten uitwerken tot aparte beelden (C), waarin het bewegingsartefact niet meer aanwezig is en de beeldkwaliteit duidelijk beter is.

Het Ewingsarcoom ventraal van de linker heup bleek een laag metabolisme te hebben, maar was wel goed zichtbaar op de lowdose CT. Er waren geen suspecte lymfeklieren zichtbaar en ook geen hematogene metastasen. Daarnaast is de foetus zichtbaar, met lage activiteit in het brein wat wordt toegeschreven aan de nog lage hoeveelheid zintuigelijke prikkels intra-uterien, en met intense activiteit in de beide ventrikels (figuur 2) passend bij de normale foetale circulatie met open ductus Botalli.

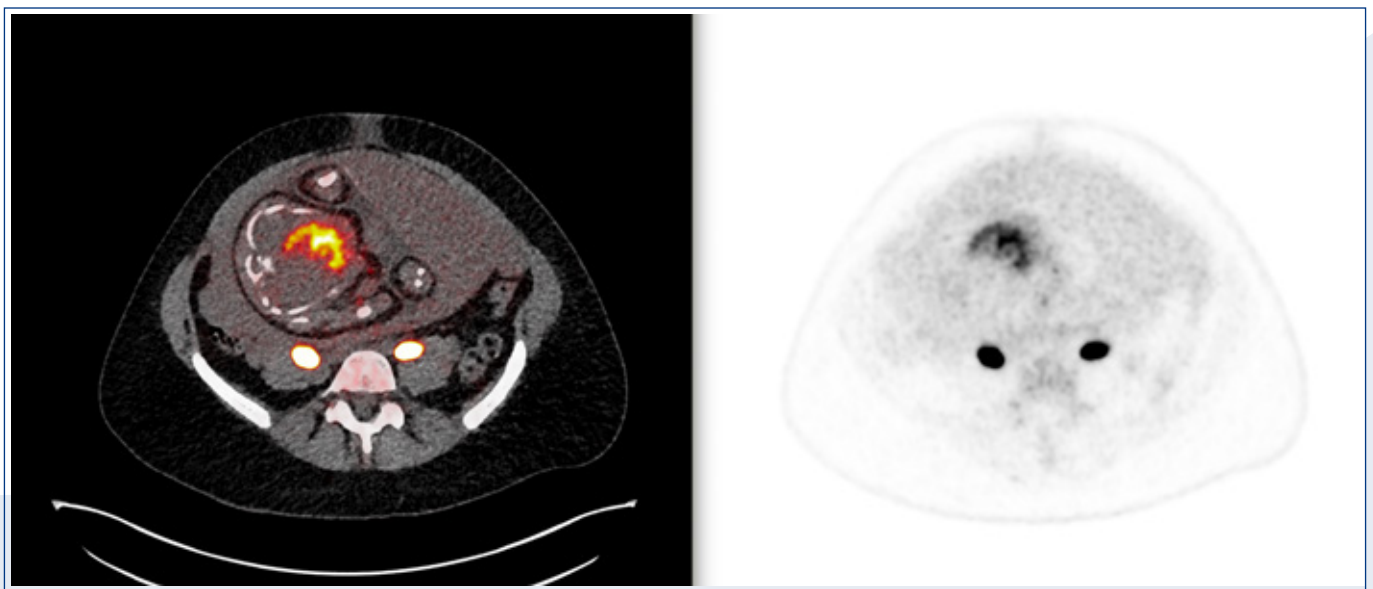
Tabel 1. Overzicht scanprotocol stralingsgevoelige patiënten in het AVL.

	PET acquisitie	CT acquisitie
Instellingen	Dubbel tijdslot, van 15 naar 30 minuten.  Verlenging emissie acquisitietijd van 5 naar 20 minuten. Bij FlowMotion protocollen geldt dan 1 mm/s voor de romp en 2 mm/s voor de benen. Altijd met UHS reconstructie. Dit geldt voor ieder geprotocolleerd scanbereik.	25 mAs. CARE Dose4D uitgeschakeld. Op termijn gebruik van CT tin-filter.





Figuur 1. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET-CT van de zwangere patiënte. A: Coronale dikke plak van CT in botkernel reconstructie. B: MIP beelden van FDG PET. C: Separate Listmode reconstructie van minuut 10-20 van de PET beelden, waardoor geen beweging van de blaas meer zichtbaar is en een hele goede resolutie ondanks kortere scantijd.



Figuur 2. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET-CT van de foetus van 36 weken. Links: Transversale plak van gefuseerde FDG PET/CT. Rechts: FDG PET. Zichtbaar is een doorsnede door de thorax van de foetus, met de metabole activiteit in beide ventrikels van het hart passend bij de foetale circulatie met gelijke druk links en rechts door de nog open ductus Botalli.

## Conclusie

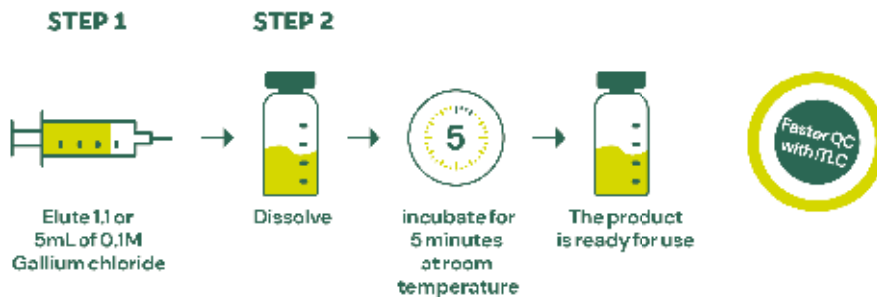
Door het introduceren van de wholebody (LAFOV) PET/CT kunnen zwangere patiënten veilig een [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT ondergaan met een lage stralingsbelasting en optimale beeldkwaliteit. Dit kan helpen om ook bij de zwangere patiënte te komen tot een juiste diagnose en stadiëring en het bepalen van een optimaal behandelplan. Het wordt aanbevolen om het beperkte aantal zwangere met kanker voor deze vorm van beeldvorming te verwijzen naar een centrum met een LAFOV-scanner. ♦

*Met dank aan Milou de Boer (technisch geneeskundige AVL)*

## Referenties

1. Maggen C, Wolters VERA, Cardonick E et al. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. *Curr Oncol Rep* 2020;22;17. doi: 10.1007/s11912-020-0862-7
2. Morice P, Uzan C, Gouy S et al. "Gynaecological cancers in pregnancy. *The Lancet* 2012;379: 58-569
3. Liu G, Hu P, Yu H, et al. Ultra-low-activity total-body dynamic PET imaging allows equal performance to full-activity PET imaging for investigating kinetic metrics of 18F-FDG in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2373-83
4. Hu Y, Liu G, Yu H, et al. Feasibility of Acquisitions Using Total-Body PET/CT with an Ultra-Low 18F-FDG Activity. *J Nucl Med*. 2022;63:959-65. doi:10.2967/jnumed.121.262

# 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 stadiering 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 radiofarmacaon. **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 ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ) zijn hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, slapeloosheid, misselijkheid, diarree, dysfagie, uitslag, vermoeidheid en injectieplaatsreacties.  **Houder van de handelsvergunning:** Billev Pharma ApS, Slotsmarken10, 2970 Horsholm, 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

# Context-level machine learning ter verbetering van de identificatie van lymfeklier- en botmetastasen bij prostaatkankerpatiënten met [<sup>18</sup>F]PSMA-1007-PET

R.J. Poelarends, MSc<sup>1</sup>; J.A. van Dalen, PhD<sup>2</sup>; J.D. van Dijk, MD, PhD<sup>3</sup>; H. Stevens<sup>3</sup>; B.N. Vendel, MD<sup>3</sup>

University of Twente, Enschede<sup>1</sup>; Department of Medical Physics<sup>2</sup> and Nuclear Medicine<sup>3</sup>, Isala, Zwolle

## Abstract

Interpretation of [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET can be challenging in clinical practice due to aspecific uptake in lymph nodes and bones. In this study, we aimed to improve the identification of lymph node and bone metastases in prostate cancer patients using [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET through a next-level machine learning approach that incorporates context-level information. The cohort consisted of 110 prostate cancer patients who underwent [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT imaging for suspected metastases. Machine learning models were trained and evaluated using hotspot-specific and context-level information. Results demonstrated the superiority of the models incorporating context-level information, showing improved diagnostic performance. Leveraging context-level information in machine learning methods holds promise for improving the identification of metastases, potentially leading to a better treatment strategy.

## Achtergrond

Geavanceerde beeldvormingstechnieken, zoals prostate-specific membrane antigen (PSMA)-PET/CT, hebben de detectie van primaire tumoren en metastasen bij

prostaatkanker verbeterd (1). De interpretatie van [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT-scans kan echter uitdagend zijn vanwege de aspecifieke opname in lymfeklieren en botstructuren (2). Het inzetten van artificiële intelligentie (AI), specifiek machine learning (ML), wordt beschouwd als een mogelijke oplossing voor het verbeteren van de interpretatie van PSMA-scans. In de afgelopen jaren zijn diverse ML-modellen ontwikkeld voor [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-PET, [<sup>18</sup>F]DCPyl-PET en [<sup>18</sup>F]PSMA-1007-PET met classificatie van laesies, detectie van de primaire tumor en uitzaaiingen, en segmentatie als doel (3). Een veelvoorkomend type ML-model is het classificatiemodel, waarbij wiskundige principes worden toegepast om een gebied met verhoogde opname te classificeren als maligne of niet-maligne. In de rest van dit artikel wordt een gebied met verhoogde PSMA-opname aangeduid als een 'hotspot'. Om een model te trainen in het classificeren van hotspots wordt typisch gebruik gemaakt van kenmerken als SUVmax, de anatomische locatie en het type weefsel waarin de hotspot zich bevindt. Deze kenmerken worden vervolgens gekoppeld aan een label (maligne of niet-maligne), idealiter verkregen uit pathologische analyse van biopten, of anders uit beschikbare (follow-up) beeldvorming, klinische data en/of interpretaties vanuit multidisciplinaire overleggen. Ten slotte wordt het model getraind met deze eigenschappen en labels,

waarbij met wiskundige principes gepoogd wordt een logica te ontdekken in de data. Mensen zijn op dit moment meestal beter in staat om objecten te herkennen en te classificeren dan computermodellen, voornamelijk vanwege het bewuste of onbewuste gebruik van contextinformatie. Het is lastig om bijvoorbeeld een hond te identificeren op een sterk ingezoomde foto van de vacht, terwijl dit steeds eenvoudiger wordt naarmate er wordt uitgezoomd en er meer context beschikbaar is, zoals geïllustreerd in figuur 1.

Bestaande modellen maken voornamelijk gebruik van eigenschappen met betrekking tot de hotspot, met een sterk ingezoomd blikveld, waarbij de zeer informatieve contextinformatie niet gebruikt wordt (4,5). Het doel van deze studie was het ontwikkelen van een geavanceerde machine learning-methode die gebruik maakt van contextuele kenmerken in een PET scan om lymfeklier- en botmetastasen bij prostaatkankerpatiënten beter te identificeren met behulp van [<sup>18</sup>F]PSMA-1007.

## Materialen en methoden

### Patiënt cohort

We hebben retrospectief 110 patiënten geïncludeerd die tussen 1 augustus 2019 en 1 februari 2021 een [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT hebben ondergaan, waarin PSMA-



*Figuur 1.* De essentie van contextinformatie bij de identificatie van honden. Een foto van ingezoomde vacht (links) kan door een ML-model geïnterpreteerd worden als een gebraden kippenpoot (midden). Het vergroten van het blikveld, ergo het toevoegen van contextinformatie, maakt de identificatie van een hond (rechts) eenvoudiger.

expressie in botstructuren of lymfeklieren zichtbaar was. Patiënten met eerdere behandelingen voor (gemetastaseerde) prostaatkanker, eerdere [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT-beeldvorming, of onvolledige gegevens hebben we geëxcludeerd. Hotspots werden waargenomen door visuele evaluatie in botstructuren en lymfeklieren. Deze werden door twee ervaren nucleair geneeskundigen gelabeld als maligne of niet-maligne, aan de hand van alle beschikbare beeldvorming en klinische gegevens, met de interpretatie tijdens een multidisciplinair overleg als referentie. Bij twijfel over de maligniteit van een hotspot werd de classificatie bepaald in onderling overleg.

Met behulp van de Sectra IDS7 24.2 NM fusion module zijn hotspot- en contextvariabelen verzameld vanuit iedere PET scan. De verzamelde hotspotvariabelen waren SUVmax, de anatomische locatie (thorax, wervelkolom, pelvis, para-aortaal, iliaca communis, onderste extremiteiten) en het type weefsel (bot, lymfeklier) waarin de hotspot zich bevindt. De contextvariabelen waren SUVmax van de primaire tumor, het aantal geïdentificeerde hotspots in botstructuren en lymfeklieren van de betreffende scan en een referentie SUVmax. De referentie SUVmax werd bepaald op basis van opname

in de contralaterale lymfeklieren of botstructuren. Uitzondering hierop waren hotspots in de wervelkolom waarbij de referentie werd genomen van een nabijgelegen wervel zonder hotspot. Vanuit de verzamelde variabelen werden vervolgens kenmerken (features) gecreëerd en geselecteerd met behulp van feature-engineering, waarna deze features werden verdeeld in twee datasets.

**Feature-engineering**

De eerste dataset bestaat uit hotspot-specifieke features, zoals ze standaard in beschikbare modellen gebruikt worden (basisbenadering). De tweede dataset bevat zowel hotspot-specifieke features als context-level features

(contextuele benadering). Binnen deze context-level groep zijn twee features toegevoegd in aanvulling op de bestaande variabelen, namelijk de maximale SUVmax van alle hotspots op de scan en de gemiddelde SUVmax van alle hotspots in de regio. Hierbij was regio gedefinieerd als de anatomische locatie waarin de hotspot zich bevindt. Wanneer een hotspot bijvoorbeeld in de ribben werd geconstateerd, werd er gekeken naar de gemiddelde SUVmax van alle hotspots in de ribben. Deze extra features zijn gekozen omdat ze een globale samenvatting geven van alle hotspots. De features per groep zijn samengevat in tabel 1.

*Tabel 1.* Features behorend bij de hotspot-specifieke groep en context-level groep.

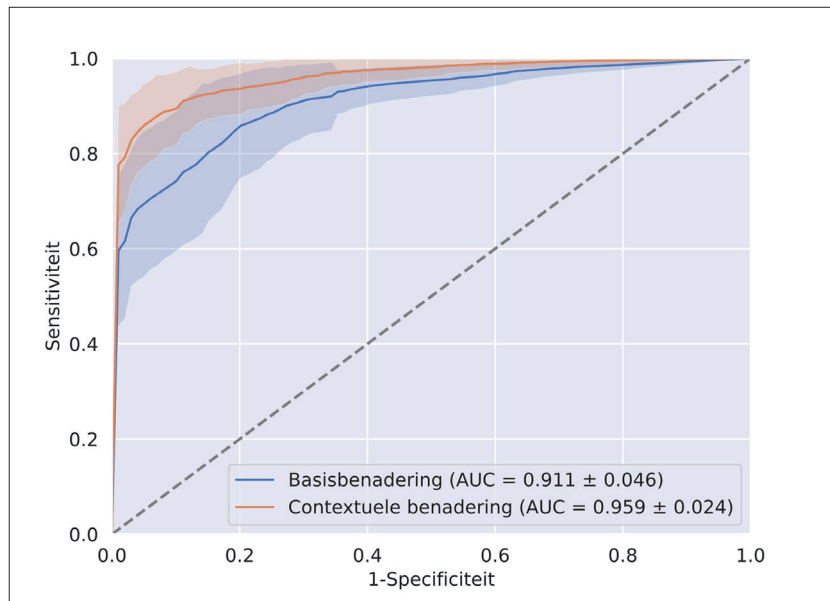
hotspot-specifiek	context-level
hotspot SUVmax weefsel type: bot lymfeklier locatie: thorax wervelkolom pelvis onderste extremiteiten para-aortaal iliaca communis	SUVmax primaire tumor referentie SUVmax aantal hotspots in lymfeklieren aantal hotspots in botstructuren maximale SUVmax van alle hotspots gemiddelde SUVmax in regio

**Model training en evaluatie**

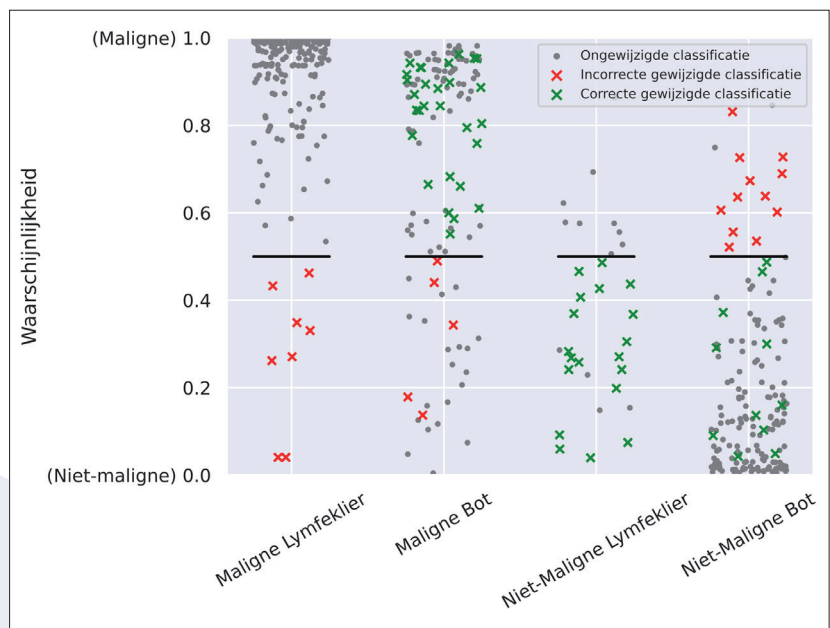
Drie veelgebruikte ML-modellen (Random Forest (6), Decision Tree (7) en K-Nearest Neighbors (8)) werden getraind en geëvalueerd op beide datasets. Er is gekozen voor deze ML-modellen omdat de keuzes die ze maken eenvoudig geïnterpreteerd en uitgelegd kunnen worden. De modellen werden getraind, getest en gevalideerd via 10x5-fold cross-validatie. Hyperparameters werden geoptimaliseerd met behulp van een grid search. De prestaties van de modellen werden geëvalueerd met behulp van een ROC-analyse, specifiek de area under the curve (AUC), specificiteit, sensitiviteit en nauwkeurigheid. Daarnaast is er gekeken naar de voorspelde waarschijnlijkheid van maligniteit per hotspot van beide modellen en de relevantie van alle features op de uiteindelijke classificaties van hotspots in lymfeklieren en botstructuren.

**Resultaten**

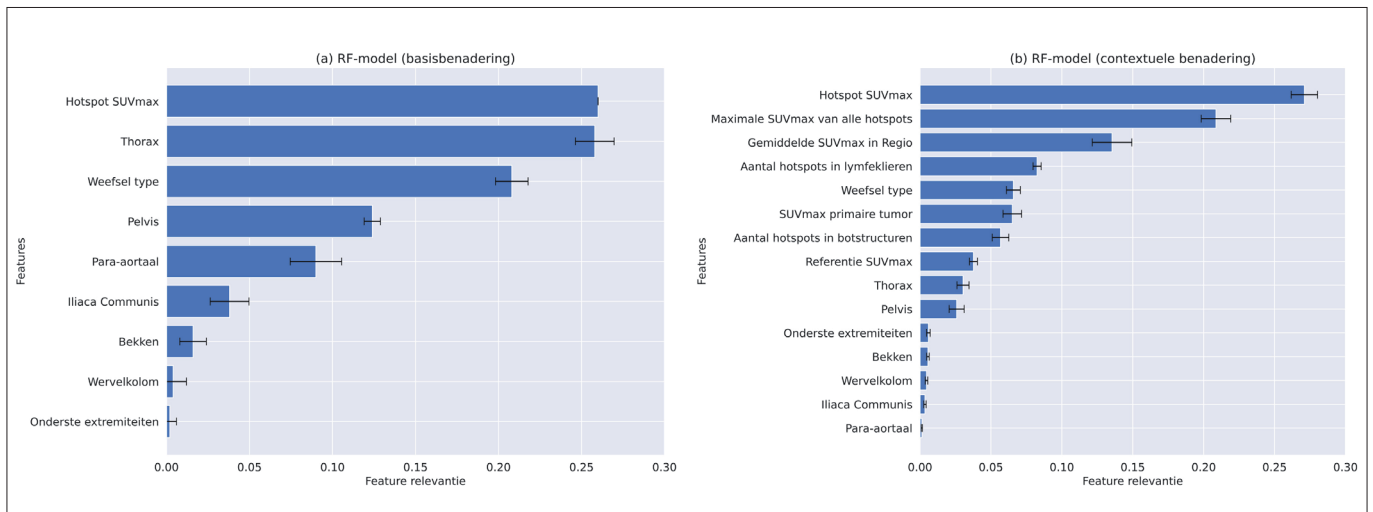
De gemiddelde leeftijd van de geïnccludeerde patiënten was 72 (range 38-84), met een mediane iPSA-waarde van 14 ng/mL (range 2-527). Het klinische TNM-stadium was overwegend cT4 (n=41), gevolgd door cT1 (n=31) en cT2 (n=31). De meerderheid had geen lymfekliermetastasen (N0, n=73 vs N1, n=37) en weinig hadden metastasen op afstand (M0, n=85 vs M1, n=25). International Society of Urological Pathology (ISUP)-scores varieerden, met de meeste patiënten in ISUP 5 (n=51). Hotspots werden waargenomen in 290 botstructuren en 273 lymfeklieren. In totaal waren 119 (41%) botstructuren en 243 (89%) lymfeklieren als maligne gelabeld. Het Random Forest-model (RF-model) presteerde beter dan de Decision Tree- en K-Nearest Neighbors-modellen op minstens twee van de evaluatiestatistieken ( $p < 0,001$ ), voor zowel de basis- als de contextuele benadering. De ROC-curves van beide



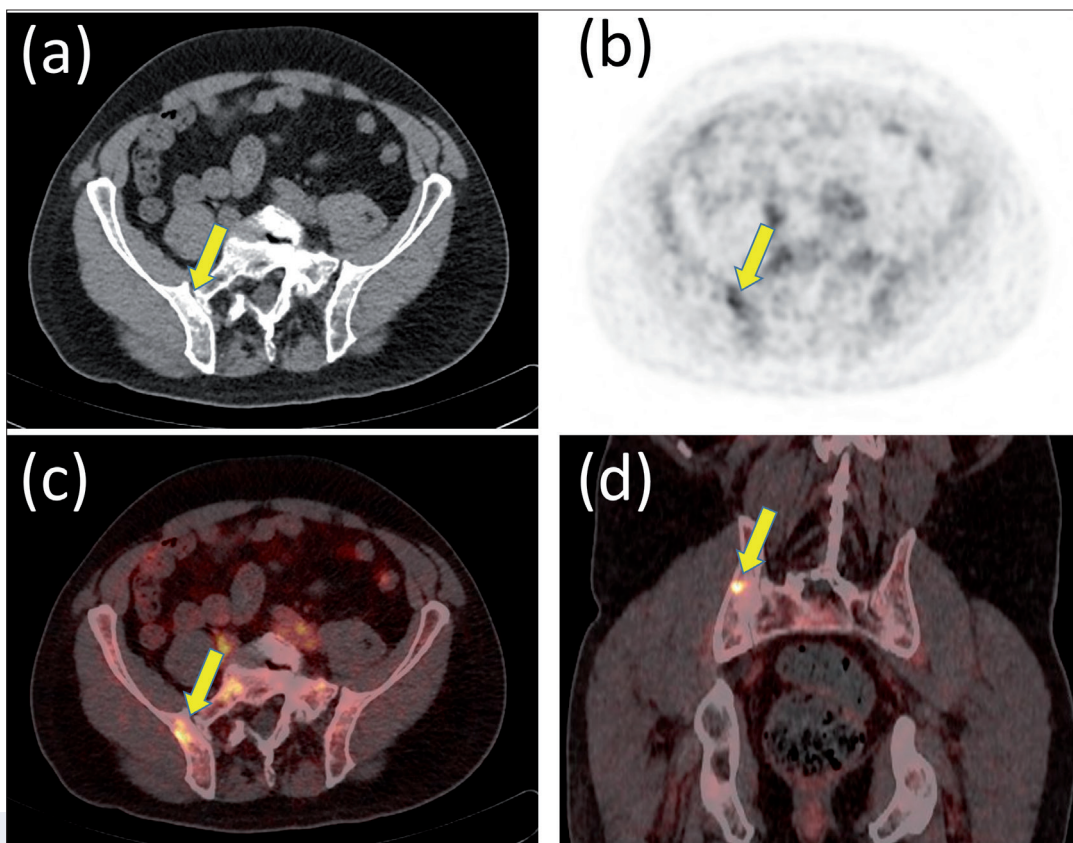
Figuur 2. De ROC-curves van de basisbenadering (blauw) en de contextuele benadering (oranje) van het RF-model. Het contextuele model leidde tot een hogere AUC dan de conventionele basisbenadering (0,96 vs 0,91,  $p < 0,001$ ).



Figuur 3. De voorspelde waarschijnlijkheid op maligniteit per hotspot door het RF-model (contextuele benadering). Elke stip of kruis representeert een hotspot, waarbij een hoge en lage waarschijnlijkheid respectievelijk een maligne en niet-maligne classificatie aangeeft. Een kruis geeft een hotspot weer die anders is geclassificeerd dan door het basismodel ten gevolge van de context-level informatie, waarbij rood en groen respectievelijk een incorrect gewijzigde en correcte gewijzigde classificatie weergeven. De lijn ter hoogte van 0.5 representeert de drempelwaarde, waarbij een hotspot met een waarschijnlijkheid boven deze drempel als maligne wordt geclassificeerd.



Figuur 4. De relevantie van verschillende features voor de basisbenadering (a) en de contextuele benadering (b) van het RF-model. Hoe hoger de waarde, hoe sterker het model afhankelijk is van de desbetreffende feature.



Figuur 5. [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 (184 MBq) PET/CT scan van een 62-jarige man met prostaatkanker (cT1c), PSA 8 ng/mL, Gleason score 8, ISUP 4: transversale doorsnede CT (a), PET (b), gefuseerde PET/CT (c), en coronale doorsnede gefuseerde PET/CT (d). Geen verdenking op lymfkliermetastasering of metastasering op afstand. Solitair PSMA-focus (SUVmax=7,2) waargenomen in het rechter os ileum (zie pijl), op CT indifferant. Op basis van visuele beoordeling werd een metastase niet uitgesloten. Het basis ML-model scoorde deze hotspot als maligne, het context-level ML-model als waarschijnlijk (87%) niet-maligne, overeenkomstig follow-up data van deze patiënt.

RF-modellen zijn zichtbaar in figuur 2. Het RF-model met contextuele features presteerde beter dan het RF-model met hotspot-specifieke features wat betreft de AUC (0,96 vs 0,91,  $p < 0,001$ ), specificiteit (0,86 vs 0,79,  $p < 0,001$ ) en sensitiviteit (0,91 vs 0,85,  $p < 0,001$ ). Het RF-model was nauwkeuriger in het classificeren van hotspots in lymfeklieren dan in hotspots in botstructuren voor zowel de basisbenadering (78,3% vs 88,8%,  $p < 0,001$ ) als de contextuele benadering (93,6% vs 86,5%,  $p < 0,001$ ).

Het toevoegen van contextinformatie als aanvulling op het basismodel zorgt voor reclassificatie van 15% van de hotspots zoals weergegeven in figuur 3. Het valt op dat het context-level model de classificaties van lymfeklieren alleen wijzigt van maligne naar niet-maligne, wat resulteert in een verhoogde specificiteit en een iets verlaagde sensitiviteit in de classificatie van lymfeklieren.

De SUVmax van de hotspot leverde de meest relevante bijdrage van de verschillende features voor beide RF-modellen, zoals weergegeven in figuur 4. Het valt op dat de features die de locatie van de hotspot omschrijven bijna geen waarde toevoegen aan het model dat ook contextuele features gebruikt. De toegevoegde contextuele features, zoals de maximale SUVmax van alle hotspots en de gemiddelde SUVmax in de regio, dragen in grote mate bij aan de classificatie van de hotspots. Het prestatieverschil tussen de basisbenadering en de contextuele benadering is klinisch inzichtelijk gemaakt middels een voorbeeld, geïllustreerd in figuur 5.

## Discussie

In dit onderzoek hebben we laten zien dat ML algoritmen geschikt zijn voor het classificeren van hotspots op een [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET scan, waarbij het toevoegen van contextuele informatie de prestaties significant verbetert.

Het meenemen van een klein aantal contextuele features maakt het model specifiek en sensitiever.

Het best presterende model blijkt beter in het classificeren van maligne lymfeklieren dan van maligne botlaesies. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door het feit dat onze dataset procentueel gezien een groot aantal maligne lymfeklieren bevat, waardoor het model de neiging heeft om zich vooral te specialiseren in het herkennen van deze maligniteiten. Eerdere studies naar specifieke opname in botstructuren op [<sup>18</sup>F]PSMA-1007-PET/CT vonden een sterke relatie tussen de aanwezigheid van meerdere botmetastasen en de kans op maligniteit van een specifieke hotspot, wat overeenkomt met onze bevindingen (9,10). In tegenstelling tot deze studies laat ons model echter een lage afhankelijkheid zien voor de locatiefeatures (9,10). Deze tegenstrijdige uitkomst wordt mogelijk veroorzaakt door het relatief kleine aantal locatiegroepen die we hebben gebruikt, waardoor de locaties niet specifiek genoeg zijn om informatie toe te voegen.

Het gelimiteerde aantal geïncludeerde patiënten in deze studie kan mogelijk hebben geleid tot een systematische afwijking in de evaluatiestatistieken. Daarnaast kan de subjectieve selectie van hotspots door het ontbreken van een specifiek protocol hebben geresulteerd in suboptimale resultaten. Bovendien kan de onevenwichtige verdeling van maligne en niet-maligne hotspots van invloed zijn geweest op de resultaten. De afwezigheid van een op histologie gebaseerde referentie en het ontbreken van een reproduceerbaarheidsanalyse creëren onzekerheid in de betrouwbaarheid van de labels, waardoor een volledig correcte labelling niet gegarandeerd is en een bias in de resultaten kan ontstaan. Ondanks een eventuele suboptimale verdeling van maligne en niet-maligne hotspots, een mogelijk

niet volledig correcte labelling en daardoor bias in de resultaten, zien we dat de prestaties van het ontwikkelde ML-model verbeteren bij het toevoegen van contextuele informatie. Voor toekomstige verbeteringen raden we aan om radiomische features toe te voegen vanuit de CT-scan, waardoor ook de structurele informatie over het botweefsel kan worden gebruikt. Moazemi et al. voerden een studie uit naar hotspot-classificatiemodellen met behulp van [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-PET/CT, waarbij ze ontdekten dat ML-modellen die PET- en CT-radiomische features gebruiken beter presteren dan modellen die features gebruiken van slechts een van de modaliteiten (4). Het gebruik van CT-radiomische features kan leiden tot een verbeterd model voor het classificeren van hotspots in botstructuren. Daarnaast is het van belang om meer specifieke anatomische locatiefeatures toe te voegen om het model verder te verbeteren. Een uitgebreidere patiëntengroep en een objectievere selectie van hotspots zijn wenselijk voor een verbeterde analyse. Ten slotte is het gebruik van referentielabels op basis van histologische data essentieel voor een nauwkeurigere analyse.

## Conclusie

We hebben succesvol een ML-model ontwikkeld om lymfeklier- en botmetastasen bij prostaatkankerpatiënten te identificeren met behulp van [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET. Het ontwikkelde model kan door nucleair geneeskundigen en nucleair radiologen worden gebruikt als ondersteuning bij de diagnostiek en verslaglegging. De resultaten van ons onderzoek benadrukken het potentieel van het benutten van contextuele informatie in ML-methoden om de identificatie van metastasen te verbeteren, wat kan leiden tot betere diagnostiek en



daarmee uiteindelijk een betere behandelstrategie voor de patiënt. ♦

### Referenties

1. Schlemmer HP, Krause BJ, Schütz V, et al. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118:713-9
2. Hoberück S, Löck S, Borkowetz A, et al. Intraindividual comparison of [68Ga]-Ga-PSMA-11 and [18F]-F-PSMA-1007 in prostate cancer patients: a retrospective single-center analysis. *EJNMMI Res.* 2021;11:109
3. Lindgren Belal S, Frantz S, et al. Applications of Artificial Intelligence in PSMA PET/CT for Prostate Cancer Imaging. *Semin Nucl Med.* 2024;54:141-9
4. Moazemi S, Khurshid Z, Erle A, et al. Machine Learning Facilitates Hotspot Classification in PSMA-PET/CT with Nuclear Medicine Specialist Accuracy. *Diagnostics.* 2020;10:622
5. Erle A, Moazemi S, Lütje S, et al. Evaluating a Machine Learning Tool for the Classification of Pathological Uptake in Whole-Body PSMA-PET-CT Scans. *Tomography.* 2021;7:301-12
6. Breiman L. Random forests. *Mach Learn.* 2001;45:5-32
7. Quinlan JR. Induction of decision trees. *Mach Learn.* 1986;1:81-106
8. Cover TM, Hart PE. Nearest Neighbor Pattern Classification. *IEEE Trans Inf Theory.* 1967;13:21-7
9. Phelps TE, Harmon SA, Mena E, et al. Predicting Outcomes of Indeterminate Bone Lesions on 18F-DCFPyL PSMA PET/CT Scans in the Setting of High-Risk Primary or Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2023;64:395-401
10. Arnfield EG, Thomas PA, Roberts MJ, et al. Clinical insignificance of [18F]PSMA-1007 avid non-specific bone lesions: a retrospective evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:4495-507

# Rapport Nederlands Innovatie-Ecosysteem voor Nucleaire Geneeskunde uitgekomen

Het rapport *“The Dutch innovation ecosystem for nuclear medicine (Recommendations to improve innovativeness and earning capacity to become a European hotspot for nuclear medicine)”* opgesteld door Technopolis Group op verzoek van het *Centre for Future Affordable Sustainable Therapies Development (FAST)* is recent gepubliceerd. In dit rapport wordt inzicht gegeven in het huidige Nederlandse innovatie-ecosysteem. Tevens worden aanbevelingen gedaan om dit ecosysteem te verbeteren met onder andere kansen om het verdienvermogen voor Nederland te vergroten en kansen om de innovatiekracht van dit Nederlandse ecosysteem te versterken. Deze aanbevelingen moeten bijdragen aan een innovatie-ecosysteem waarin nucleaire geneeskunde efficiënt wordt ontwikkeld, waardoor het sneller beschikbaar is voor patiënten tegen een aanvaardbare prijs. In deze editie publiceert het TvNG de managementsamenvatting zoals verschenen in het rapport.

Op basis van hun onderzoek concludeert Technopolis dat het Nederlandse innovatie-ecosysteem voor nucleaire geneeskunde een sterk ecosysteem is dat veelbelovend is en internationaal bekend is. Er is echter meer samenwerking en coördinatie nodig om het volledige potentieel van dit ecosysteem te benutten. Coördinatie moet zorgen voor een gedeelde richting en prioritering van

acties om het innovatie-ecosysteem voor nucleaire geneeskunde te verbeteren. Samenwerking (binnen de nucleaire geneeskunde, met andere medische disciplines, en tussen onderzoeksinstituten, ziekenhuizen, industrie en overheid) moet het ontwikkelingsproces van nucleaire geneeskunde verbeteren.

De sterke punten van het innovatie-ecosysteem voor nucleaire geneeskunde zijn de volledigheid in termen van actoren, de hoogwaardige – en in sommige opzichten zelfs unieke – faciliteiten, de internationale verbondenheid en reputatie, en de kwaliteit van het uitgevoerde onderzoek. De zwakke punten van dit innovatie-ecosysteem liggen in de regelgeving, de beschikbare financiering voor onderzoek en valorisatie, het menselijk kapitaal en onderwijs op het gebied van stralingsbescherming en in de nucleaire geneeskunde, en het nemen van risico's (vooral ondernemerschap en investeringen).

Het ontwikkelingsproces van nucleaire geneeskunde, van idee tot gebruik van deze medicijnen, kan in Nederland worden verbeterd. Hoewel het Nederlandse onderzoek in de nucleaire geneeskunde sterk is, is de valorisatie van dit onderzoek en de vertaling naar verdere fasen van klinische studies laag. In het ontwikkelingsproces worden de meeste uitdagingen ervaren tijdens klinische onderzoeken. Ook wordt markttoegang in Nederland als een barrière beschouwd, mede door strengere Nederlandse regelgeving en nationale eisen en procedures voor dure geneesmiddelen. Nederland heeft internationaal een sterke reputatie op het gebied van

nucleaire geneeskunde en loopt voorop in Europa. Toch kunnen er lessen worden getrokken uit andere regio's. Qua organisatie lijkt het innovatie-ecosysteem van de EU voor nucleaire geneeskunde op hoog niveau beter georganiseerd te zijn. Ook Australië is een goed voorbeeld van samenwerking, waar een netwerk voor klinische studies met nucleaire geneeskunde werd opgezet om de samenwerking in en de opschaling van klinische proeven in de nucleaire geneeskunde te verbeteren. Deze samenwerking, in combinatie met gunstige regelgeving en financiering voor door onderzoekers geleide klinische onderzoeken, heeft innovatie in nucleaire geneeskunde in Australië gestimuleerd. De VS zijn zeer sterk op het gebied van onderzoek naar nucleaire geneeskunde en klinische proeven, en een voorbeeld op het gebied van samenwerking met bedrijven en het (over het algemeen) eenvoudigere regelgevingskader. De *business mindset* in de VS draagt bij aan valorisatie en een focus op on vervulde klinische behoeften. Het vakgebied en de rol van nucleaire geneeskunde verandert internationaal met de ontwikkeling en marktintroductie van recente nucleaire medicijnen en therapieën. Om patiënten te laten profiteren van deze ontwikkelingen en een koploperspositie te behouden, zijn acties nodig om het Nederlandse innovatie-ecosysteem voor nucleaire geneeskunde te versterken. Met deze investeringen kan Nederland profiteren van recente publieke en private investeringen in nieuwe infrastructuur in het ecosysteem. De timing om dat te doen is nu, aangezien het Nationaal Groeifonds kansen biedt voor investeringen

en de Nederlandse en Europese overheden momenteel faciliterend optreden op het gebied van nucleaire geneeskunde.

Technopolis beveelt de volgende acties aan om de **innovatiekracht** van het Nederlandse innovatie-ecosysteem voor nucleaire geneeskunde te verbeteren:

- Organiseer het innovatie-ecosysteem voor nucleaire geneeskunde door een platform te creëren waarin onderzoekers, ziekenhuizen, industrie, overheid en patiëntenorganisaties elkaar ontmoeten om samen i) uitdagingen in het ecosysteem aan te pakken, ii) prioriteit te geven aan acties om het ecosysteem te versterken en iii) R&D te stroomlijnen;
- Vul het platform aan met een netwerk van enkele innovatiecentra voor nucleaire geneeskunde verspreid over Nederland, gevestigd op bestaande hotspots voor nucleaire geneeskunde. Dergelijke innovatiecentra kunnen zich bevinden in of nabij (academische) ziekenhuizen, of locaties waar medische isotopen worden geproduceerd;
- Focus/coördineer door onderzoekers geleide R&D-activiteiten en -acties door een gedeelde roadmap met dit platform te ontwikkelen. Deze roadmap moet gedeelde doelen en prioriteiten stellen voor door Nederlandse onderzoekers geleide R&D in nucleaire medicijnen op basis van onvervulde medische behoeften;
- Verbind publieke en private investeringen aan deze roadmap. Alle betrokken actoren moeten zich inzetten voor de roadmap om er een succes van te maken. Het Nationaal Groeifonds zou een kans kunnen zijn voor deze investeringen;

- Gebruik het platform om met de bevoegde autoriteiten en ministeries in gesprek te gaan over procedurele en regelgevende belemmeringen, met als doel die belemmeringen binnen het de bestaande EU-rechtskaders te verminderen.

Technopolis beveelt de volgende acties aan om het **verdienvermogen** van het Nederlandse innovatie-ecosysteem voor nucleaire geneeskunde te verbeteren:

- Verbeter de valorisatie/translatie van R&D in de nucleaire geneeskunde door specifieke valorisatieondersteuning te organiseren in de aanbevolen innovatiecentra;
- Zet het Nederlandse ecosysteem voor nucleaire geneeskunde beter in de markt in binnen- en buitenland om bedrijven, talent en investeringen aan te trekken;
- Ga als platform in gesprek met aanbieders van (hogere) onderwijs over de behoefte en vereisten aan menselijk kapitaal. De toekomstige vraag naar menselijk kapitaal moet aan deze onderwijsaanbieders worden voorgelegd om vraag en aanbod op de arbeidsmarkt te verbeteren;
- Versterk de vraagzijde voor nucleaire geneeskunde. Het kunnen aanbieden van nieuwe nucleaire geneeskundige therapieën aan patiënten vergroot zowel het maatschappelijke verdienvermogen (betere gezondheidszorg) als het economische verdienvermogen (als er Nederlandse bedrijven bij betrokken zijn). Daarvoor zijn echter investeringen nodig in ziekenhuisinfrastructuur en -faciliteiten.

FAST moet faciliteren dat de voorgestelde aanbevelingen door

de belanghebbende in het ecosysteem worden opgepakt, bijvoorbeeld in het voorstel van het DECISIVE-consortium en in de roadmap van de kwartiermaker medisch isotopen. ♦

Het rapport kwam tot stand met medewerking van de NVNG voor wat betreft inhoudelijke begeleiding. Voor het complete rapport zie: [https://www.fast.nl/wp-content/uploads/2024/03/FAST-rapportage-medische-isotopen\\_def.pdf](https://www.fast.nl/wp-content/uploads/2024/03/FAST-rapportage-medische-isotopen_def.pdf)

Naar aanleiding van het verschijnen van dit rapport wordt op vrijdag 28 juni a.s. van 13 tot 18 uur een voorlichtingsbijeenkomst georganiseerd door FAST in Utrecht.

Dit evenement is bedoeld om alle Nederlandse belanghebbenden die geïnteresseerd zijn in nucleaire geneeskunde samen te brengen, van gebruikers als zorgverleners en managers en biotech- en farmaprofessionals tot wetenschappers in (radio) farmacie, geneeskunde, enz., ketenpartners, technologieleveranciers en overheidsinstanties.



# Roadmap Nucleaire Geneesmiddelen ontwikkeling Nederland

## Introductie van prof. Wim Oyen als kwartiermaker nucleaire geneesmiddelenontwikkeling

Prof. dr. Wim Oyen is nucleair geneeskundige in Rijnstate in Arnhem en hoogleraar nucleaire geneeskunde aan het Radboudumc in Nijmegen. Ook is hij hoogleraar diagnostische beeldvorming en radiotherapie aan de Humanitas Universiteit in Milaan. In september 2023 is Wim Oyen aangesteld als kwartiermaker door de Programmadirectie Medische Isotopen van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

### Waarom een kwartiermaker nucleaire geneesmiddelenontwikkeling?

Nederland heeft van oudsher een sterk ecosysteem nucleaire geneeskunde, bestaande uit sterke infrastructuur, hoogwaardige patiëntenzorg en innovatief onderzoek. Nederland is tevens een van de belangrijkste leveranciers van medische isotopen wereldwijd. Momenteel zijn er zes kernreactoren in de wereld die medische isotopen maken en één daarvan staat aan de kust van Noord-Holland bij het dorp Petten. Deze Hoge Flux Reactor (HFR) is in 1962 in gebruik genomen en aan vervanging toe. Om het risico op tekort aan medische isotopen en te hoge prijzen te voorkomen, besloot het kabinet in september 2022 om te investeren in de bouw van PALLAS, een nieuwe kernreactor. Maar de bouw van een nieuwe kernreactor en productie van medische isotopen alléén leidt niet direct tot nieuwe nucleaire geneesmiddelen die breed beschikbaar zijn voor de patiënt. Daarom heeft de Programmadirectie Medische Isotopen van het

ministerie van VWS Prof. Wim Oyen als kwartiermaker aangesteld. Zijn opdracht is het bevorderen van de samenhang en samenwerking in de ontwikkeling en toepassing van nucleaire geneesmiddelen met als doel deze sneller beschikbaar maken voor de dagelijkse patiëntenzorg voor een aanvaardbare prijs en zo de potentie en infrastructuur van de nucleaire geneeskunde in Nederland optimaal te benutten ten behoeve van de patiënt.

De kwartiermaker wordt bij deze opdracht ondersteund door expertisecentrum FAST (Centre for Future Affordable Sustainable Therapy development)<sup>1</sup>. In het kader van deze opdracht heeft FAST onder andere een analyse van het Nederlandse ecosysteem van nucleaire geneeskunde laten uitvoeren door Technopolis. Dit rapport is tijdens de innovatiemissie 'Nuclear Medicine & Medical Isotopes' in het Verenigd Koninkrijk in maart 2024 uitgebracht en te downloaden via de website van [FAST](#)<sup>2</sup>.

### Stakeholdertafels: het veld samenbrengen om kansen en knelpunten te identificeren

De kwartiermaker heeft met veel verschillende partijen individuele gesprekken gevoerd en drie stakeholdertafels georganiseerd, gericht op de thema's fundamenteel onderzoek, translationeel onderzoek en klinisch onderzoek. Het doel van deze stakeholdertafels was om de kansen en knelpunten van de academische ontwikkeling van nucleaire geneesmiddelen in kaart te brengen en tegelijkertijd de

verschillende belanghebbenden bij elkaar te brengen. Nucleaire geneeskunde is namelijk een complex veld, met veel publieke en private partijen. Bij de stakeholdertafels waren daarom vertegenwoordigers van het gehele nucleaire ecosysteem aanwezig, waaronder medische specialisten en onderzoekers uit academische en topklinische ziekenhuizen, het bedrijfsleven, de overheid, beroepsverenigingen, subsidieverstrekters, en grote consortia zoals LSH en Oncode. Op basis van deze gesprekken heeft de kwartiermaker vijf hoofdthema's geformuleerd:

1. Meer gezamenlijke sturing op onderzoek en ontwikkeling;
2. Vraaggestuurde benadering in de radiofarmaca-ontwikkeling: meer aandacht voor unmet medical needs;
3. Meer strategische samenwerking met partners buiten het domein van de nucleaire geneeskunde;
4. Duurzame financiering: betere participatie in netwerken en gremia van subsidieverstrekters;
5. Grotere bekendheid van nucleaire geneeskunde.

### Roadmap voor de toekomst van nucleaire geneesmiddelen ontwikkeling in Nederland

De bovenstaande thema's zullen de komende periode verder uitgewerkt worden in een roadmap. De roadmap heeft als doel concrete handreikingen te geven en aanbevelingen te formuleren aan Nederlandse stakeholders binnen en rond de nucleaire geneeskunde

om gezamenlijk de ontwikkeling van radiofarmaca te versnellen, waardoor de unieke combinatie van kennis en infrastructuur in Nederland ook gaat leiden tot optimale en snellere beschikbaarheid van deze innovaties in de dagelijkse patiëntenzorg. De eerste verdiepingstappen per hoofdthema zijn reeds gezet in rondetafelgesprekken die plaatsvonden in maart en april 2024. Hieruit volgen de komende periode concrete doelstellingen, stappen, en acties. De kwartiermaker kan de roadmap niet alléén opstellen en uitvoeren. Om het veld goed

in te kunnen richten voor de lange termijn is gezamenlijke actie en betrokkenheid van alle stakeholders noodzakelijk. Het is de bedoeling dat het veld zélf eigenaar wordt van de roadmap. FAST zal het veld bij de uitvoering van de roadmap faciliteren, bij voorkeur in de vorm van de ontwikkeling van een samenwerkingshub. Dit zorgt ervoor dat de stappen en doelen in de roadmap daadwerkelijk gerealiseerd zullen worden, nadat het kwartiermakerschap is afgerond in najaar 2024. Naar verwachting is de roadmap in

september 2024 opgeleverd. Deze wordt gepresenteerd onder andere tijdens de EANM in Hamburg (oktober 2024), vooral gericht op direct betrokkenen binnen de nucleaire geneeskunde. Ook zal de roadmap gepresenteerd worden in Nederland aan een breder publiek uit de Life, Sciences en Health sector. ♦

<sup>1</sup>Het expertisecentrum FAST bevordert het sneller, slimmer, beter en goedkoper ontwikkelen, produceren en beschikbaar stellen van nieuwe therapieën voor patiënten. Door de innovatiekracht van het Nederlandse LSH-ecosysteem te versterken dient het expertisecentrum FAST de patiënt, de gezondheidszorg in het algemeen, en de economische groei in een strategisch belangrijke sector. De kracht van het expertisecentrum is gelegen in de samenwerking met patiëntenorganisaties, kennisinstellingen, zorgverleners, bedrijven en overheidsinstanties, kortom met het LSH-ecosysteem in brede zin.

<sup>2</sup>[Analyse van het Nederlandse ecosysteem van nucleaire geneeskunde - FAST:](#)

---

# De stralende toekomst van de PALLAS-reactor

De Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS) heeft begin 2023 goedkeuring gegeven voor de bouw van de PALLAS-reactor voor medische isotopen in het Noord-Hollandse Petten. Het is voor het eerst in decennia dat er een vergunning wordt verleend voor de bouw van een nieuwe kernreactor in Nederland. Na langdurige voorbereidingen, waaronder het zekerstellen van voldoende financiële ondersteuning, was dit de laatste horde die genomen moest worden op weg naar de vervanging van de verouderde Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten. Na de oplevering van de reactor in 2030, zullen hier de nieuwste medische en industriële isotopen onderzocht en geproduceerd worden.

Onderdeel van het nieuwe reactorcomplex is ook het zogenaamde "FIELD-LAB". FIELD-LAB is een ontwikkelingsfaciliteit voor nieuwe oncologische therapeutische radiofarmaca, met als doel het proces van ontwikkeling tot markt lancering te versnellen. Door de levering van kleine batches wordt voorzien in de vraag van onderzoekers en startups naar onderzoeksmateriaal. FIELD-LAB is een internationale samenwerking tussen universitaire ziekenhuizen, bedrijven, NRG en PALLAS, en is ook nu al operationeel.

De goedkeuring voor de bouw van de PALLAS-reactor en aanpalende onderzoeksfaciliteiten is een enorme stap in de goede richting om de leidende rol van Nederland op het gebied van nucleaire geneeskunde te consolideren. Het TvNG spreekt enkele van de sleutelfiguren die deze beslissing mede hebben mogelijk gemaakt over hun kijk op de toekomst.

## Tijdspad realisatie PALLAS reactor:

- 2013** oprichting Stichting Voorbereiding PALLAS reactor
- 2015** Start tender procedure voor ontwerp reactor
- 2018** Ondertekening contract met bouwconsortium ICHOS (oa Argentijnse INVAP en Nederlandse bouwbedrijven)
- 2019** Goedkeuring bestemmingsplan Schagen
- 2020** Goedkeuring Raad van State bestemmingsplan
- 2022** Publicatie Project MER PALLAS en definitieve goedkeuring Raad van State
- 2022** het bedrijf BESIX wordt aangesteld als aannemer voor voorbereidende werkzaamheden voor de bouwput en fundatie
- 2023** De Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS) verleent de definitieve vergunningen voor de Kernenergiewet en de Waterwet
- 2023** Het ministerie van VWS maakt op Prinsjesdag bekend dat er volledige financiering voor de nieuwe PALLAS-reactor komt
- 2023** Aanstellen van het Spaanse bedrijf FCC als general contractor voor de bouw van de reactor.
- 2023** Start bouw Pallas
- 2030** Pallas operationeel



**R.A.J.O. (Rudi) Diercks,**  
*nucleair geneeskundige*

Prof. dr. Rudi Diercks is voorzitter van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) en afdelingshoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming (NGMB) in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

voorzitter van het PSMA forum Nederland en lid van diverse internationale werkgroepen en commissies, waaronder de EANM werkgroep Oncology and Theranostics, European Association of Urology richtlijn prostaatcarcinoom en voorzitter van de oligometastasen subgroep binnen de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Imaging werkgroep.



**R.H. (Erik) de Blois,** *klinisch radiochemicus*

Dr. Erik de Blois is Assistent professor, klinisch radiochemicus en hoofd QC van de afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde binnen de Radiofarmacie Unit in het Erasmus MC, en verantwoordelijk voor de vrijgave van niet geregistreerde radiofarmaca. Hij heeft zijn eigen onderzoeksgroep Klinische Radiochemie & Implementatie (radiochemische aspecten van radiofarmacie). Daarnaast is hij bestuurslid van zowel de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) als van de Nederlandse klinisch Radiochemische Vereniging (NKRv). Binnen zijn functie heeft hij bijgedragen aan de implementatie van diverse (therapeutische) radiofarmaca, waaronder het eerste geregistreerde therapeutische radiofarmacon Lu-177-oxodotreotide (Lutathera).



**W.J.G. (Wim) Oyen,**  
*nucleair geneeskundige*

Prof. dr. Wim Oyen is hoogleraar 'Diagnostic Imaging and Radiotherapy' aan de Humanitas universiteit in Milaan en nucleair geneeskundige in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem. Tevens is hij oud-president (termijn 2019-2020) van de EANM, board member van The European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (EJNMMI) en The Journal of Nuclear Medicine (JNM), en recent aangesteld als kwartiermaker Medische Isotopen van het ministerie voor VWS. Zijn aandachtsgebied betreft de (experimentele) moleculaire beeldvorming in de oncologie.



**D.E. (Daniela) Oprea-Lager,**  
*nucleair geneeskundige*

Dr. Daniela Oprea-Lager is nucleair geneeskundige en associate professor nucleaire geneeskunde aan Amsterdam UMC en Radboudumc Nijmegen. Daarnaast is zij de



**V. (Vinod) Ramnandanlal,**  
*bedrijfskundige*

Vinod Ramnandanlal is opgeleid als bedrijfskundige en is zijn carrière gestart in de branche 'gebouwde omgeving en de energietransitie'. Als commercieel directeur is hij sinds 2019 verantwoordelijk voor de innovatie en productie van medische isotopen bij NRG|PALLAS. Momenteel ligt zijn focus op de nieuwe FIELD-LAB faciliteit waar de ontwikkeling en productie van nieuwe medische isotopen in samenwerking met academische en industriële partijen plaatsvindt.

### **Bent u verheugd met de komst van de nieuwe PALLAS-reactor voor de nucleaire geneeskunde?**

#### **Erik de Blois:**

Daar ben ik uiteraard erg blij mee! De oude reactor is inmiddels aardig op leeftijd. Om de continuïteit te garanderen is dit een hele mooie stap! Zeker omdat er een duidelijke groei is van verschillende nucleaire therapieën. Daarbij zijn de verschillende (therapeutische) radionucliden die gemaakt zullen worden in deze reactoren natuurlijk een hele belangrijke factor. Daarnaast natuurlijk ook voor de continuïteit van de Mo-99 producties en voor de I-131 therapieën.



**L. P. (Lars) Roobol,**  
*natuurkundige en stralingsdeskundige*

Dr. Lars Roobol is afdelingshoofd van het centrum Veiligheid van het RIVM en overziet daar alle opdrachten die het RIVM voor overheden uitvoert op het gebied van radioactiviteit en straling.

#### **Andor Glaudemans:**

Zeker, dit is een belangrijke stap voor patiënten, voor de hele nucleaire gemeenschap binnen Nederland en binnen Europa. Nederland is altijd al een voorloper op nucleair geneeskundig gebied en veel innovaties binnen ons vakgebied komen vanuit Nederland. Leveringszekerheid en beschikbaarheid van medische isotopen voor iedere patiënt is essentieel, patiënten moeten er elke dag vanuit kunnen gaan dat radiofarmaca beschikbaar zijn. Als NVNG staan wij voor deze leveringszekerheid voor elke patiënt, op elk gewenst moment. Al vanaf 2010 zijn vele NVNG-besturen bezig geweest om de komst van een nieuwe reactor mogelijk te maken en gelukkig heeft dit uiteindelijk tot dit resultaat geleid.



**A.W.J.M. (Andor) Glaudemans**  
*nucleair geneeskundige*

Prof. dr. Andor Glaudemans is nucleair geneeskundige bij de afdeling NGMB in het UMCG. Tevens is hij hoogleraar 'Multimodale beeldvorming van infecties en inflammatoire ziekten' aan de Rijks Universiteit Groningen. Hij is jarenlang voorzitter geweest van de EANM werkgroep Infectie en inflammatie, editorial board member van diverse nucleaire tijdschriften, en (co)auteur van > 300 PubMed artikelen. Sinds maart 2021 is hij voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG).

#### **Rudi Diercks:**

De European Association of Nuclear Medicine (EANM) telt momenteel bijna veertig 40 lidstaten. Dit is dus breder dan de Europese Unie en te vangen onder de noemer van de leden van de European Council. De EANM is vertegenwoordigd en trekt reeds langere tijd samen op met andere stakeholders in diverse gremia en initiatieven die aandacht hebben voor een stabiele productie en levering van medische isotopen, waaronder de vertegenwoordiging van de farmaceutische en medische imaging



industrie in Europa.

De HFR in Petten had al een bewezen groot belang voor de productie van medisch isotopen. Het officiële besluit betreffende de nieuwe reactor betekent een fundamentele keuze voor de toekomst van de nucleaire geneeskunde in Nederland en heel Europa.

De beslissing biedt immers in de eerste plaats een garantie op continuïteit van de klinische dienstverlening, zeker wegens een continu groeiende vraag in de diagnostiek en de recente doorbraak van diverse radioligandtherapieën, met bijhorende gewenste versnelde uitrol. Daarnaast wordt ook het kenmerkende ecosysteem van innovatie en translatie geborgd. Uiteraard ben ik als EANM-president door dit besluit dan ook bijzonder verheugd en optimistisch gestemd voor de toekomst.

**Daniela Oprea-Lager:**

Ik ben verheugd met alle ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde want die brengen nieuwe perspectieven in zowel diagnostiek als therapie van onze patiënten. De nieuwe PALLAS-reactor wordt een mondiale leider in de productie van medische isotopen en gaat een prominente rol spelen in de ontwikkeling van nieuwe theranostische middelen en innovatieve nucleaire technologie.

**Wim Oyen:**

Ja absoluut! Maar dat is een beetje een open deur. Dit is een hele belangrijke ontwikkeling, ik ben zeer verheugd dat de kogel nu door de kerk is. Deze nieuwe reactor past in een lange traditie die wij in Nederland hebben ten aanzien van de productie van isotopen. In het traject naar het besluit voor de vervanging van de huidige HFR hebben heel veel mensen een lange tijd heel veel moeite gestoken, met een heel mooi resultaat.

De huidige productiecapaciteit bedient meer dan 30% van de wereldwijde behoefte aan medische isotopen. Met de nieuwe Pallas-reactor is dat ook voor de toekomst bestendig, bovendien is er ruimte voor een verdere en noodzakelijke groei in de productie. Ook komt er ruimte voor nieuwe ontwikkelingen, nieuwe isotopen en tracers. Het onderzoek naar deze nieuwe stoffen en tracers zal een mer à boire aan mogelijkheden creëren, mogelijkheden die we tot nu niet hadden.

**Vinod Ramnandanlal:**

Het is vooral voor patiënten erg goed nieuws dat het kabinet in september 2023 de knoop heeft doorgehakt en besloten heeft dat er volledige financiering voor de bouw van de PALLAS-reactor komt. Wereldwijd maken meer dan 30.000 patiënten per dag gebruik van nucleaire geneesmiddelen die geproduceerd zijn met medische isotopen in Petten. En er zijn steeds meer nieuwe, hoopvolle ontwikkelingen op het gebied van therapeutische isotopen. Het belang van de nucleaire geneeskunde neemt dus alleen maar toe.

De leveringszekerheid van medische isotopen voor diagnose en behandeling dreigde in gevaar te komen doordat meerdere Europese reactoren het einde van hun levensduur naderen. Al een paar keer heeft onverwachte uitval van reactoren geleid tot schaarste en zelfs tekorten, en daarmee grote ongerustheid bij artsen en patiënten. Deze incidenten onderstreepten de noodzaak voor de komst van een nieuwe reactor. Prominente nucleair geneeskundigen dringen terecht al een paar jaar aan op het nemen van een besluit. PALLAS is het verst gevorderde initiatief tot nieuwbouw in Europa, wat het kabinetsbesluit van belang maakt voor heel Europa. Deze reactor is essentieel om in huidige en toekomstige behoefte aan isotopen te voorzien.

**Lars Roobol:**

RIVM heeft al meermalen aangegeven in rapporten dat op middellange termijn de leveringszekerheid van medische radionucliden in het gedrang kan komen. Elke initiatief om die leveringszekerheid te verhogen is daarom welkom. Een nieuwe reactor zal zeker bijdragen aan die leveringszekerheid, en dat is goed nieuws voor de nucleaire geneeskunde.

**Wat zijn de betekenis en potentiële voordelen van de nieuwe reactor voor patiënten, in Nederland en wereldwijd?**

**Vinod Ramnandanlal:**

De verwachting is dat de behoefte aan medische isotopen zal stijgen als gevolg van de vergrijzing en het stijgend aantal gevallen van kanker. Met name als het gaat om therapeutische isotopen ten behoeve van de behandeling van kankerpatiënten. Jaarlijks vinden in Europa circa 200.000 patiëntbehandelingen plaats met therapeutische isotopen. Dit aantal zal naar verwachting jaarlijks met 8 procent toenemen. Tegen 2040 wordt een vervijfvoudiging van de behoefte aan medische isotopen voor behandeling voorzien.

De huidige Hoge Flux Reactor in Petten (HFR) voorziet nu al in tweederde van de Europese behoefte aan medische isotopen. De isotopen die gebruikt worden in Nederlandse ziekenhuizen zijn voor 80 procent afkomstig uit Petten. Wereldwijd is NRG/PALLAS marktleider met een aandeel van 35%. De PALLAS-reactor zal grote volumes isotopen kunnen produceren, onder ander omdat de reactor meer dan 300 dagen per jaar kan draaien en speciaal ontworpen is voor de productie van medische isotopen. Gedurende de levensduur (40 tot 60 jaar) kan de reactor voorzien in 60 à 80 procent van de Europese vraag.

**Erik de Blois:**

Zoals ik al zei, er is een duidelijke toename van verschillende therapieën, dit komt mede door de registratie van Lutathera® en Pluvicto®, maar ook door de ontwikkeling van allerlei andere radiofarmaca. Dit zal dus voor een grotere leveringszekerheid zorgen, en ervoor zorgen dat de patiënten de behandeling die ze nodig hebben ook daadwerkelijk kunnen krijgen.

**Rudi Diercks:**

Vele voorgaande jaren zijn gekenmerkt geweest door tekorten en onzekerheid in de productie van medische isotopen, dit door uitval en onderhoud van oudere medische reactoren en door politieke discussies over nieuwe (medische) kernreactoren. Anderzijds ontstond haaks hierop in de kliniek een jaarlijks groeiende vraag naar in vivo moleculaire diagnostiek, in de oncologie gedreven door groeiende biologische inzichten als bijvoorbeeld immunotherapie en de daaraan gerelateerde precisiediagnostiek. Verder tonen markstudies tot 2040 een te verwachten vervijfvoudiging

van radioligandtherapie.

In de diagnostiek gaat het trouwens niet enkel over het domein oncologie, maar ook over het veel bredere palet NG, als bijvoorbeeld bij cardiovasculaire aandoeningen, infecties en inflammatoire aandoeningen en pathologie van het brein. Ook daar leiden de biologische inzichten tot meer klinische vraag en mogelijkheden voor translatie. De radioligandtherapie is vooral relevant in de oncologie, waarvan het aandeel patiënten door veroudering ook groeit en verdere klinische validatie de vraag naar medische isotopen versnelt. Een bijkomende Amerikaanse 'private' speler als SHINE die haar Europese vestiging in Veendam in Noord-Nederland wil plaatsen biedt bijkomende garanties om niet enkel de tekorten weg te werken, maar ook de voorziene sterke groei te accommoderen. Daarnaast vergroot die de stabiliteit van productie en levering, draagt die bij aan een gezonde competitieve Europese markt en laat die mogelijke specialisaties toe, wat uiteindelijk de patiënt en het veld ten goede kan komen.

**Andor Glaudemans:**

Niet alleen zien wij al jaren een groei in aantal diagnostische scans, maar spelen deze een steeds grotere rol in therapiebeslissingen, vroege evaluatie van behandelingen van kanker. De laatste jaren zijn we vooral in het nieuws geweest als er een tekort was aan radionucliden. Hopelijk gaan we nu vooral in het nieuws komen met de mogelijkheden die ons vak biedt en zorgt de bouw van deze nieuwe reactor, samen met andere ontwikkelingen op het gebied van productie van radionucliden zoals, reeds gememoreerd door Rudi, de vestiging van Shine in Noord-Nederland, zodat we de verwachte groei ook qua productie aankunnen.

**Daniela Oprea-Lager:**

Als nucleair geneeskundige denk ik altijd vanuit het perspectief van de patiënt. Dat betekent snel en accuraat de diagnose stellen, maar ook de juiste therapie op het juiste moment inzetten. De nieuwe Pallas reactor brengt de realiteit dichterbij door het palet aan diagnostiek te verbreden en de therapeutische opties te faciliteren. Voor de Nederlandse



Het Pallas-reactor complex in Petten. Vinod Ramnandanlal: "Het is enorm inspirerend om te mogen werken op een site waar de bestaande HFR reactor 35% van de wereldmarkt voorziet van medische isotopen, en tegelijkertijd aan de andere kant van de duinen op dezelfde site te zien dat een nieuwe PALLAS-reactor wordt gebouwd die dat in de aankomende decennia zal continueren."



De reactorkern in het waterbad van de High Flux Reactor in Petten, inclusief het blauwe licht van de Cherenkov-straling (bron PALLAS).

patiënten zal vooral de implementatie en beschikbaarheid van nieuwe radionuclidetherapieën een belangrijke rol spelen. Daardoor komt een einde aan therapieën die alleen in het buitenland en op eigen kosten mogelijk zijn. Voor de patiënten wereldwijd zal de productie zekerheid van isotopen een enorme boost geven in de ontwikkeling van nieuwe nucleaire medicijnen, hetgeen uiteindelijk resulteert in een verbeterde kwaliteit van leven.

**Wim Oyen:**

De betekenis is groot, ten eerste omdat de wereldproductie voor een groot deel uit Nederland komt. En specifiek voor Nederland, omdat de huidige HFR een onderdeel is van een wereldwijd uniek ecosysteem van allerlei partijen, waaronder algemene en academische ziekenhuizen, maar ook commerciële partijen, die samen zorgen dat er nieuwe diagnostische

en therapeutische tracers worden ontwikkeld en geproduceerd. Als kwartiermaker Medisch Isotopen van het ministerie VWS ben ik bezig met het in kaart brengen van de mogelijkheden voor ontwikkeling van nieuwe medische isotopen en tracers en het samenbrengen van deze partijen. Ik bespeur bij alle partijen een groot enthousiasme voor samenwerking. De PALLAS-reactor zal een enorme impuls zijn voor het verder ontwikkelen van dit ecosysteem. Voor succesvolle medische tracers is meer dan productie van radio-isotopen nodig, ook zijn er interessante moleculen nodig, goede professionals en onderzoekers, et cetera. Pallas kan werken als katalysator voor het hele ecosysteem. Overigens zijn er naast Pallas nog meer initiatieven voor productie gaande, zoals bijvoorbeeld Shine die in Groningen gaan investeren in een nieuwe productiefaciliteit. Dit

gebeurt met een andere technologie dan een reactor. Samen met onze Belgische vrienden in Mol (SCK CEN), en een wereldwijd uniek bedrijf als Urenco hebben we hier op een klein oppervlak een uniek en belangrijk centrum voor de productie en ontwikkeling van medische isotopen opgebouwd. En dat is prachtig. Het past bovendien in de strategische beleidskeuze van de Europese Commissie om voor cruciale infrastructuur en producten minder afhankelijk te worden van ander (non-EU) landen.

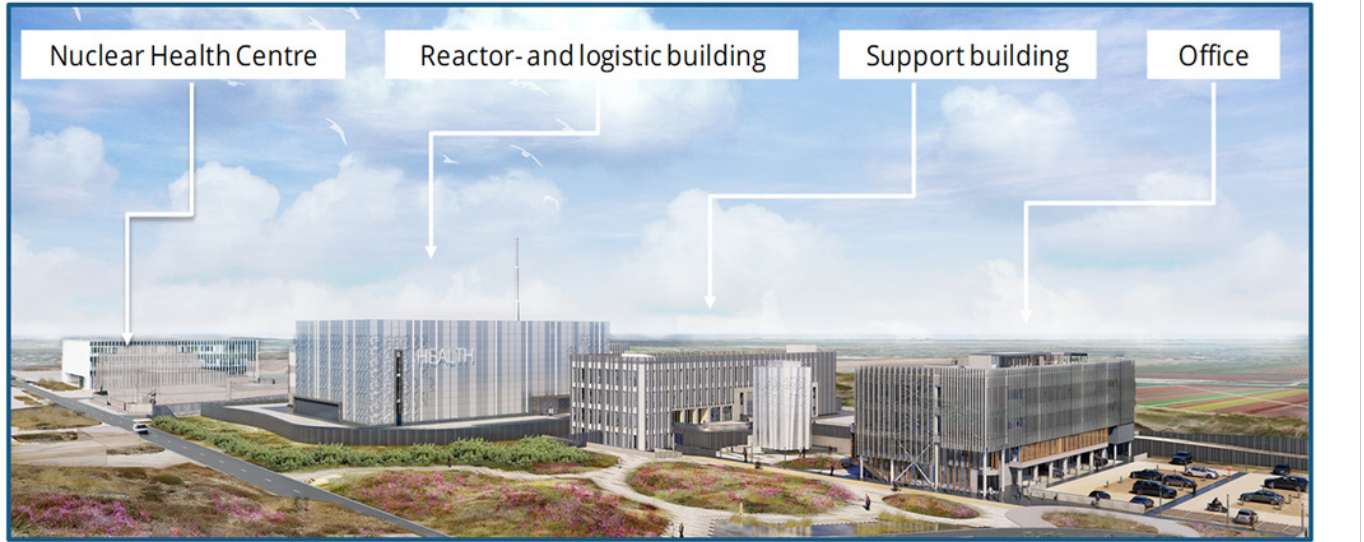
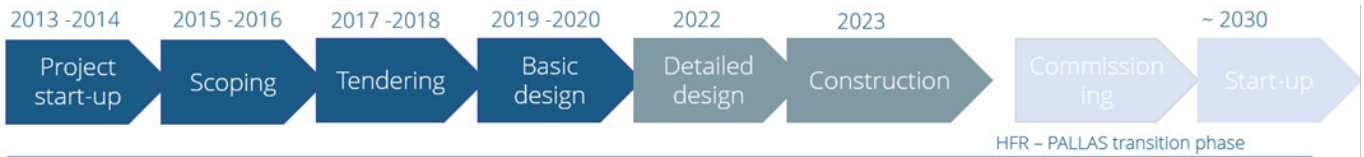
**Lars Roobol:**

Zoals hierboven gezegd is de verhoogde leveringszekerheid wat mij betreft en in eerste instantie het meest in het oog springende voordeel.

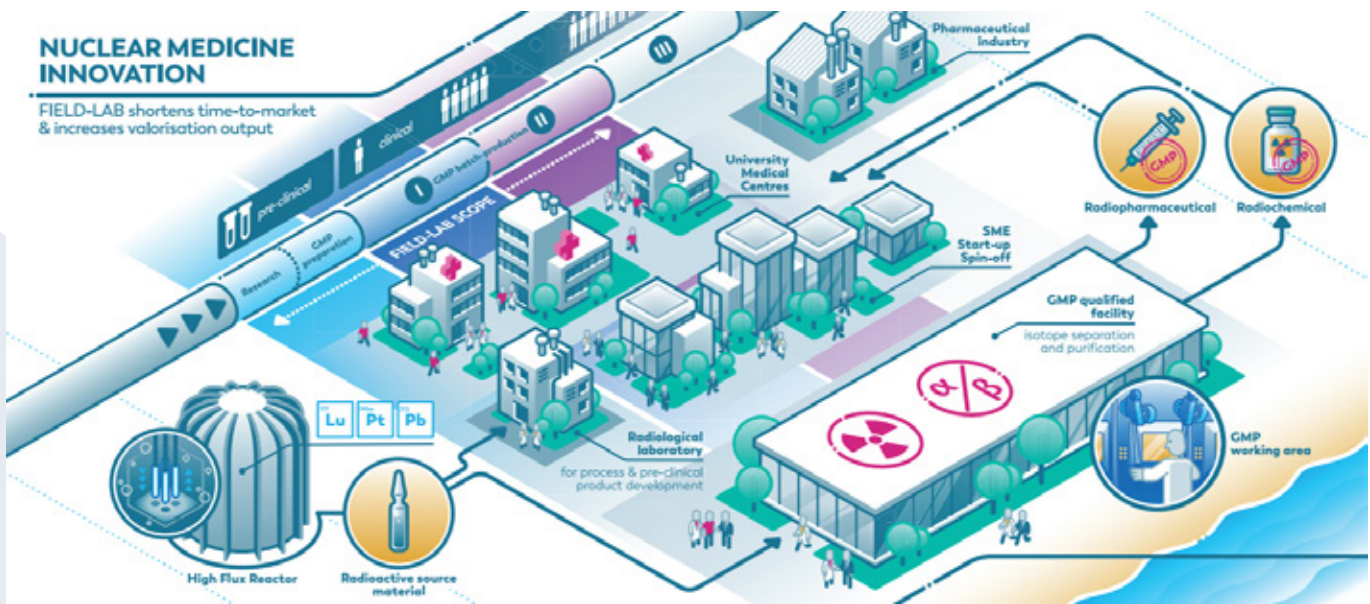
Ziet u ook nieuwe kansen ontstaan, bijvoorbeeld voor onderzoek of op andere vlakken?

Wim Oyen:

Ik zie legio kansen, naast de leveringszekerheid die we hiermee garanderen, ook, zoals ik eerder al zei, voor de ontwikkeling van nieuwe isotopen en tracers die we nu niet of maar heel weinig tot onze beschikking hebben, en dat geldt voor zowel oncologische, cardiologische als neurologische toepassingen. Er moet natuurlijk ook geld verdiend worden, maar er moet ook voldoende ruimte zijn voor wetenschappelijk onderzoek. Voor een succesvol project als PALLAS zijn een aantal voorwaarden nodig. Als eerste een visie, als tweede "commercieel succes" bestaande uit een succesvolle productie met voldoende afnemers en gebruikers, als derde goede samenwerkingen tussen bijvoorbeeld algemene ziekenhuizen en UMC's, en als vierde voldoende aandacht voor de volgende generatie professionals. We moeten studenten, patiënten, en de bevolking in de breedste zin enthousiasmeren voor het vak en het specialisme. Investeren in opleidingen,



De mijlpalen van start tot en met de afronding in 2030 van de realisatie van het PALLAS-reactor complex.



Overzicht van het FIELD-LAB, onderdeel van het Pallas-reactor complex.

meer onder de aandacht brengen van het belang, dat het goed is voor de B.V. Nederland. De patiënt moet het weten, de bevolking moet het weten.

De afgelopen 20 jaar heeft de

nucleaire geneeskunde een explosieve ontwikkeling van nieuwe toepassingen doorgemaakt. En ik denk dat we aan het begin van een nieuwe "explosie" van mogelijkheden staan, ook met de komst van vele

nieuwe therapeutische toepassingen. Ik denk dat PALLAS hierin een cruciale rol kan gaan spelen.

**Daniela Oprea-Lager:**

Met de nieuwe ontwikkelingen

rondom de PALLAS-reactor, zie ik niet alleen voordelen in het domein van de gepersonaliseerde zorg, maar vooral ook op wetenschappelijk gebied. De nucleaire geneeskunde is een multipotent vak, waar samenwerking tussen diverse disciplines essentieel is. Er zullen nieuwe initiatieven komen om innovatieve technologieën te ontwikkelen, performantere tracers op de markt te brengen, meer gericht onderzoek uit te voeren, in (inter) nationaal samenwerkingsverband. Artsen, fysici, apothekers, chemici, biologen, stralingsdeskundigen en (pre)klinische wetenschappers in academische en perifere centra zullen nauw met elkaar communiceren en de kennis van vandaag overbrengen aan de generaties van morgen.

**Erik de Blois:**

Momenteel zijn er al allerlei onderzoeksinitiatieven voor onder andere Pb-212 / Tb-161 therapieën. Het nucleaire veld is behoorlijk in ontwikkeling, waaronder de toepassing van alfatherapieën bijvoorbeeld. Er verschijnen verschillende artikelen met daarin veelbelovende resultaten. Ik verwacht dat de nieuwe reactor hierin een belangrijke rol zal vervullen.

**Rudi Diercks:**

Door de investering in PALLAS ontstaan downstream vele mogelijkheden voor translationele research, vooral in een nauwe samenwerking tussen industrie, academische en perifere centra. Multicenter trials kunnen klinische indicaties sneller valideren, met aandacht voor doelmatigheid en doeltreffendheid. Value based imaging moet de toevoegde waarde van NG in de DBC-waardeketen aantonen, vergelijkbaar met bijvoorbeeld de radiotherapie, en financiële slagkracht geven om haar rol in de precisie geneeskunde volwaardig op te pakken. Basaal ontstaat alvast ook meer

aandacht voor het uitbreiden van de diagnostische en therapeutische mogelijkheden van het radiofarmacon vanuit het theranostics perspectief van het radionuclide, met verwijzing onder andere in groeiende interesse voor zogenaamde 'theranostic diagnostic pairs'. De oprichting van een FIELD-LAB als katalysator op gerelateerde innovatie in Nederland biedt alvast concrete mogelijkheden voor dergelijke convergentie van alle stakeholders op validatie en translatie. Een groeifonds initiatief als DECISIVE kan dan weer zorgen voor een inhaalslag wat betreft de randvoorwaarden en voor het mogelijk maken van volwaardige innovatie in de toekomst.

Door de EANM worden intussen de mogelijkheden onderzocht voor het faciliteren van multicenter trials op Europees vlak of voor het ondersteunen van Europese fase 1 centra, naast borging van de kwaliteit van radioligand therapiecentra, onder de vorm van accreditering, met bijvoorbeeld mogelijke levels I-III(+), naargelang het aanbod en omkadering.

De EANM is de Europese vertegenwoordiger van de specifieke expertise nucleaire geneeskunde en van de patiënt, en als dusdanig de officieel erkende vertegenwoordiger in diverse Europese en internationale gremia. Belangrijk op te merken in dit kader voor Nederland is, dat van de EANM enkel verenigingen nucleaire geneeskunde lid kunnen zijn, en dat de NVNG bijgevolg een vitale, zo niet DE vitale schakel is met de Europese context.

**Andor Gludemans:**

Wat ik hoop is dat er, door de toename in productiemogelijkheden, samenwerking gaat ontstaan tussen de onderzoeksfaciliteiten van bijvoorbeeld het FIELD-LAB, tussen andere initiatieven op het gebied van productie van radionucliden, en de academische

en perifere ziekenhuizen. We moeten met z'n allen zorgen dat we grote studies gaan opzetten met bestaande radiofarmaca voor diagnostiek en therapie, om zo het bewijs te krijgen voor de waarde hiervan in (ziektevrije) overleving, maar ook voor een duidelijke kosteneffectiviteitsanalyse. Nucleair geneeskundige afdelingen worden te vaak nog als kostcentra beschouwd, terwijl wij juist vroegtijdig kunnen aantonen of een bepaalde dure therapie zinvol is of niet. Met de garantie dat radionucliden in grote hoeveelheden dagelijks geproduceerd kunnen worden, moeten we zorgen dat we dit soort onderzoek in Nederland gaan starten. Verder zorgen de komst van de PALLAS-reactor en andere initiatieven op dit gebied ervoor dat innovatie op nucleair geneeskundig gebied binnen Nederland mogelijk blijft. Misschien hebben we over tien jaar wel hele andere radionucliden nodig voor onze behandelingen dan nu, en gezamenlijk moeten we zorgen voor het bewijs van deze innovaties.

**Vinod Ramnandanlal:**

NRG|PALLAS werkt als innovatief bedrijf samen met partners uit de academische wereld en de industrie om nucleaire geneeskunde verder te brengen. Daarvoor worden ook nieuwe faciliteiten gebouwd en ingericht. Het recent geopende FIELD-LAB is een GMP (Good Manufacturing Practice) ontwikkelingsfaciliteit voor nieuwe nucleaire medicijnen, gericht op de behandeling van kanker. FIELD-LAB helpt het proces van ontwikkeling tot markt lancering te versnellen. Door de levering van halffabricaten voor preklinisch en klinisch onderzoek wordt beter voorzien in de vraag van onderzoekers en startups, wat helpt om nieuwe medicijnen te ontwikkelen en naar de markt te brengen. Met de nieuwe faciliteiten kan een grotere rol in de productieketen worden genomen, zodat in Petten

niet alleen de isotopen worden bestraald in de HFR, maar ook halffabricaten onder GMP voor nucleaire medicijnen kunnen worden verwerkt. In de toekomst wordt ook een faciliteit voorzien die centrale labeling kan uitvoeren. De strategie van NRG|PALLAS is gericht op het bestralen van grondstoffen tot medische isotopen, het verwerken van deze isotopen tot halffabricaten, en het innoveren en ontwikkelen van nieuwe productieroutes voor nieuwe nucleaire medicijnen.

**Lars Roobol:**

De huidige HFR in Petten begon ooit als onderzoeksreactor voor de nucleaire industrie en is gaandeweg steeds meer voor de productie van medische radionucliden ingezet. De nieuwe reactor wordt gebouwd als isotopen productiereactor maar kan mijns inziens ook een goede rol spelen bij materiaalonderzoek voor nieuw te bouwen of nieuw te ontwikkelen kerncentrales voor energieproductie.

**Als PALLAS straks gerealiseerd is, welke ontwikkelingen zijn er dan nog meer noodzakelijk om optimaal gebruik te kunnen maken van deze reactor?**

**Erik de Blois:**

De productie van radionucliden is maar een onderdeel van de hele nucleaire keten. Het mooie van de nucleaire geneeskunde is dat het bestaat uit allerlei specialismes zoals (klinische) radiochemici, fysici, apothekers, nucleair geneeskundigen, analisten en nucleair medisch werkers. Om tot een scan of een behandeling te kunnen komen zijn deze allemaal even belangrijk. De hele nucleaire keten zal dus ook een ontwikkeling moeten ondergaan. Om te beginnen zijn er (meer) stabiele isotopen nodig om de radionucliden te

kunnen maken, daarna moeten de geproduceerde radionucliden opgewerkt en gezuiverd worden voor gebruik, waarna er vervolgens een radiofarmacon gemaakt moet worden welke kan worden opgewerkt tot spuiten die kunnen worden toegediend. Voor al deze onderdelen en benodigde infrastructuur (en meer) zal dus een groei noodzakelijk zijn. "Binnen het Nationale Groeifonds (NGF) is onlangs het initiatief DECISIVE geïnitieerd. Ondanks de recente aankondiging dat het NGF niet doorgaat willen wij dit initiatief doorzetten".

Het DECISIVE consortium richt zich op de ontwikkeling van de hele keten waar de nieuwe reactor een belangrijk onderdeel van zal zijn. Als dit lukt zal dit de hele nucleaire keten een boost geven.

**Andor Glaudemans:**

De verwachte groei in diagnostiek en behandeling betekent dat we in de volledige breedte zullen moeten groeien om dit mogelijk te maken: er zal geïnvesteerd moeten worden in infrastructuur binnen de bestaande afdelingen nucleaire geneeskunde in Nederland om op de juiste manier, in de juiste ruimtes, grote aantallen patiënten te kunnen behandelen. Het aantal werknemers binnen nucleaire afdelingen is momenteel niet genoeg om aan de toekomstige vraag te voldoen. Er zal dus geïnvesteerd moeten worden in personeel met expertise op het gebied van nucleaire geneeskunde, in de volledige breedte, zoals ook Erik al terecht aangeeft. Er zal een goede samenwerking moeten ontstaan tussen de ziekenhuizen om multicenter onderzoek breed mogelijk te maken, maar ook tussen ziekenhuizen en industrie om zo nieuwe innovaties volledig te benutten. Dit alles wordt onderkend door de programmadirectie van het ministerie van VWS en door FAST (een orgaan onder VWS en EZK

dat moet zorgen voor innovatieve therapieontwikkeling, en waar onze technieken hoog op de agenda staan). Om dit alles te bereiken zijn we momenteel een groot consortium binnen Nederland aan het opzetten, tussen academische ziekenhuizen, STZ-ziekenhuizen, het bedrijfsleven, landelijke wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en de ministeries. Dit consortium is nu druk bezig een landelijke groeifonds aanvraag te schrijven om het complete ecosysteem van de nucleaire geneeskunde binnen Nederland te verbeteren.

**Rudi Diercks:**

Een grote uitdaging in Europa en daarbuiten slaat op voldoende menskracht ("workforce") in de gezondheidszorg, dus ook en zeker in de nucleaire geneeskunde, wat vaak nog onvoldoende bekend is en dus vaak vergeten wordt in de mogelijke keuzes voor een loopbaan. De EANM bereidt op dit vlak in samenwerking met meerdere industriële partners een brede oefening voor, het zogenaamd INSPIRE-project. Deze beoogt vooral de studenten en zelfs scholieren te bereiken en in te lichten over de vele mogelijkheden en troeven van de nucleaire geneeskunde, vooraleer ze hun definitieve keuze maken. Voor de specialisten loopt continu leren en bijscholen via het jaarlijks Europees congres, intussen uitgegroeid tot wereldwijd het grootste congres ter wereld op dit vlak, en via ESMIT, de European School of Molecular imaging and Therapy, dat verder gedurende het jaar online modulair onderwijs biedt, bovendien grotendeels gratis.

Een grote uitdaging, in het bijzonder rekening houdend met de te verwachten explosieve groei van radioligand therapie, wordt, met de woorden van Ken Herrmann: "How to oncologize nuclear medicine?", zowel van belang voor de bijscholing van de huidige specialisten als voor

de opleiding van de AIOS. De EANM heeft alvast de contouren voor mogelijke antwoorden uitgetekend, die nu verder worden gedetailleerd. Evident wil en zal de EANM zich ook op haar Europees echeleon engageren voor een optimaal gebruik van de nieuwe Pallas-reactor in samenwerking met en ten bate van de vele stakeholders.

**Daniela Oprea-Lager:**

Als straks de PALLAS-reactor het tekort aan medische isotopen opgelost heeft, is het de hoogste tijd om aan kennis, expertise, infrastructuur en faciliteiten in elk ziekenhuis aandacht te besteden. Neem het voorbeeld van de radionuclidentherapie. Om hier een succes van te maken, is niet alleen nodig dat de radionucliden beschikbaar zijn, maar ook dat de behandelaars beschikken over voldoende kennis en expertise. De infrastructuur is nodig om ons werk optimaal uit te kunnen voeren, maar de faciliteiten zijn essentieel om ons beroep uit te kunnen oefenen. Kortom, er is wel een goed geharmoniseerd proces nodig om van diverse instrumenten mooie muziek te maken.

**Wim Oyen:**

Pallas is een logisch vervolg op de huidige HFR, ik denk dat verdere schaalvergroting van belang is, maar ook het uitbreiden van de samenwerking met de huidige partners en nieuwe partners uitdagen om met ons te gaan samenwerken. Het begint bij de productie van een isotoop, maar de hele keten is van belang om Pallas optimaal uit de verf te laten komen.

En naast de zaken die ik bij de vorige vraag heb genoemd, visie, voldoende afnemers en ruimte voor onderzoek, samenwerking en aandacht voor opleiding, is een goede public relations van belang.

Het duurt helaas nog wel even voordat Pallas operationeel is, anderzijds geeft ons dat de tijd om de hele keten en alle randvoorwaarden vooraf goed te organiseren, zodat als Pallas gaat draaien we direct het maximale eruit kunnen halen. Met deze voorbereidingen zijn we nu hard bezig.

**Lars Roobol:**

In Nederland hebben we veel expertise en innovatiekracht. In mijn ideale wereld gaan we in ons land veel gericht en meer multidisciplinair samenwerken om de radiofarmaca van de toekomst te ontwikkelen, te testen en te produceren. En, zoals hierboven gezegd, houd vooral ook het potentieel voor (materiaal)onderzoek voor de nucleaire industrie in het vizier. Daarvoor is coördinatie op nationaal niveau nodig.

**Vinod Ramnandanlal:**

De veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van therapeutische isotopen sluiten aan bij de trend naar "personalised" en "targeted" medicine. Diagnose (door gebruik van scans en foto's) en behandeling worden steeds vaker gecombineerd met therapie. Door specifiek te richten op de kenmerken van kankercellen worden bijwerkingen voor gezonde cellen en weefsels voorkomen. Therapeutische isotopen dragen daarmee bij aan de overlevingskansen, de kwaliteit van leven én kostenbeheersing in de zorg.

Veel van deze veelbelovende ontwikkelingen voor verschillende aandoeningen zitten momenteel nog in de preklinische fase. Er zijn nu maar een aantal geregistreerde producten voor behandelingen in ziekenhuizen. De verwachting is dat in de aankomende jaren veel van deze preklinische fasen worden afgerond, waarna de geneesmiddelen kunnen worden geregistreerd.

NRG|PALLAS levert medische isotopen voor klinische studies, en voor geregistreerde producten. Ook ziekenhuizen en de bijbehorende infrastructuur over de hele keten moeten verder kunnen ontwikkelen om de groei in aantal patiënten op te vangen.

Nucleaire medicijnen moeten zo snel mogelijk voor alle patiënten beschikbaar komen tegen redelijke kosten. Er worden daarom vanuit NRG|PALLAS geen exclusieve afspraken met één farmaceutisch bedrijf gemaakt; meerdere bedrijven kunnen de producten afnemen. Door deze non-exclusiviteit wordt voorkomen dat één bedrijf een monopolie creëert en de prijs bepaalt.

NRG|PALLAS is zich zeer bewust van haar maatschappelijke verantwoordelijkheid. Dat past bij de staatsdeelneming (in de vorm van beleidsdeelneming) die we gaan worden. Investerings renderen niet alleen financieel, maar leiden bovenal tot een betere zorg voor patiënten. Met de nucleair geneeskunde sector gaan we deze uitdaging graag verder aan. ♦

**Referenties:**

<https://www.pallasreactor.com/>  
<https://www.advancingnuclearmedicine.com/nl/field-lab>

# Radionuclide therapy for ovarian cancer based on follicle stimulating hormone

*Interview with dr. Inês Antunes, Groningen MC*



**Dr. Inês Antunes** (Cartaxo-Portugal, 1976) graduated in Technological Chemistry (Licenciatura, equivalent to MSc) at the University of Science of Lisbon, Portugal. Thereafter, she worked in two research projects as a chemist/radiochemist while obtaining her specialisation in Pharmaceutical and Therapeutical Chemistry at the University of Pharmacy of Lisbon, Portugal in 2006. She then obtained her PhD in Medical Science at the University of Groningen, The Netherlands in 2012 where she is still working as a researcher at the Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Since 2017, she has been the R&D laboratory coordinator of this department consisting of three technicians and several PhD, master and baccalaureate students. Currently she is also responsible for setting up the GMP infrastructures to produce  $^{177}\text{Lu}$ -based radiopharmaceuticals for clinical use, and co-supervises seven PhD students and one postdoc. She is also a coach in Ethics and Scientific Integrity

and Nuclear and Radiochemistry courses from RUG. In her spare time, she likes to cook and bake for friends and family and travels to explore other countries and cultures. In 2023, Inês Antunes received a grant from the Dutch Cancer Society (KWF) to develop a novel type of radionuclide therapy for ovarian cancer.

## The title of your project is 'Development of a novel radionuclide therapy for ovarian cancer based on follicle stimulating hormone (FSH)'. What is the clinical problem you address and what are the main research objectives of your project?

Conventional treatments, such as chemotherapy and radiotherapy, are often ineffective in aggressive late-stage (III-IV) ovarian cancer (OC), leading to recurrence of the disease. Therefore, more effective diagnostics and treatment for OC is warranted. Since follicle-stimulating hormone receptors (FSHR) are virtually absent in non-malignant tissues or inflammation but highly expressed in ovarian cancer, we hypothesise that a theragnostic approach targeting the FSHR will yield a new treatment option for ovarian cancer patients. Therefore, the main objective of this project is to develop a new radionuclide based therapy for OC by targeting the FSH receptors.

## Which radionuclides did you select for this project and why?

For the diagnostic probe we choose  $^{18}\text{F}$  (positron emitter) and for the therapeutic approach we choose  $^{177}\text{Lu}$  (beta emitter).

## What do you consider the biggest challenge of your project and why?

The biggest challenge of this project is the radiolabelling of the protein since the usual high temperatures used during the radiolabelling are not possible to apply here without degrading the protein.

Therefore, we will need to use indirect labelling which can also be challenging since the conjugation of the protein to the radiolabelled chelator needs to be efficient in a short time. In addition, the use of different chelators for the different isotopes might acquire different biological properties, therefore hampering the comparison of the  $^{18}\text{F}/^{177}\text{Lu}$  probes.

## Who are your main collaborators and what is their role?

The main collaborators of this grant are prof. dr. Erik de Vries, an expert in translational molecular imaging, and dr. Bart Cornelissen, an expert in radiobiology in targeted radionuclide therapy.

## Can you also apply this treatment (or the obtained knowledge) to other cancer types?

Since FSHR is also highly expressed by the endothelium of blood vessels in the majority of metastatic tumours,



we believe that we might use this therapy for other cancer types.

**What is the most innovative component of your project?**

In my opinion, there are two main innovative parts in this project: a) the target itself, because there are not many radioactive probes for this target; subsequently very little is known about how this target behaves and how the therapies affect this target and b) the radiolabelling of proteins which is not very common to do.

**If we could look into the future, five years from now, and you look back on your project, what do you hope to have achieved? What would you be most proud of? And what would be the next steps?**

Five years from now, I hope that we at least managed to successfully develop a PET diagnostic probe. Then, even if theragnostic can't be applied, we still could get a better understanding of the efficacy of other therapies (monotherapy or combinatorial therapy) and allow the physicians to select those patients that will eventually benefit from an FSH-based therapy. Perhaps most importantly, we would have a diagnostic tool for earlier detection of the cancer that might benefit from conventional treatments as well. If we managed to achieve all of this or even part of it, I would be very proud that at least We were able to hopefully contribute to a better outcome for women who suffer from ovarian cancer. Depending on the outcome of this study we will proceed to further evaluate its potential as a theragnostic target. ♦

**NEW** e-learning course on the ADPD Education Portal

**Detecting Brain Amyloid Burden with PET**

Click here to register and earn your certificate on completion

<https://bit.ly/47noWYq>

Sponsored by



© 2024 GE HealthCare.  
 GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.  
 03-2024 JB00341NL/OS

# White paper: Unlocking the full potential of cancer treatments using targeted radionuclide therapy through Netherlands-UK partnerships

De white paper "Unlocking the full potential of cancer treatments using targeted radionuclide therapy through Netherlands-UK partnerships" is kortgeleden verschenen en wordt in deze editie van het TvNG integraal gepubliceerd (zie pagina 3328-3339). Initiatiefnemers dr. Samantha Terry en dr. Julie Nonnekens introduceren deze white paper en tevens geven ze belangrijke achtergrondinformatie aan de lezers van het tijdschrift.

## Introducing this white paper for TvNG

In early 2023, we connected with Marjolein Bouwers, Chief Innovation Advisor at the Netherlands Embassy in London, who expressed a keen interest in fostering Dutch-UK interactions to advance innovative technologies. The Embassy aimed to support collaborations that could lead to significant advancements in healthcare and other fields. Recognizing this opportunity, we applied for a grant to develop a comprehensive white paper on the radiobiology of radionuclide therapy, specifically focusing on how UK-NL collaborations could strengthen this emerging field.

The initiative was led by Dr. Samantha Terry from King's College London and Dr. Julie Nonnekens from Erasmus MC in Rotterdam. With their guidance, we assembled a diverse team of researchers

and clinicians from both countries. Our collective expertise spanned the fields of radiobiology, medical physics, and oncology, providing a robust foundation for our collaborative efforts. The team consisted of (in alphabetical order): Steve Archibald (King's College London, UK), Sean Collins (National Physical Laboratory, UK), Bart Cornelissen (UMC Groningen, NL), Mark Gaze (University College London, UK), Wim Oyen (Rijnstate Hospital Arnhem, NL), Mark Konijnenberg (Erasmus MC Rotterdam, NL), Daphne Lobeek (Radboud UMC, NL), Edward O'Neill (Oxford University, UK), Steffie Peters (Radboud UMC, NL), Giuseppe Schettino (National Physical Laboratory, UK), Jane Sosabowski (Queen Mary University of London, UK), Tim Smith (Bangor University, University of Manchester, UK), Alexander Turkin (Oncode Institute, NL), Katherine Vallis (Oxford University, UK) and Jennifer Young (King's College London, UK).

To kickstart the project, we organized a brainstorming session in London, bringing together key stakeholders and experts from the UK and the Netherlands. This full-day session was instrumental in aligning our goals, identifying critical research gaps, and

developing a strategic plan to address them. Our discussions highlighted the potential of radioactive cancer-targeted drugs to revolutionize cancer treatment by delivering precise radiation doses to cancer cells while minimizing damage to healthy tissues.

Over the next few months, we worked to draft the white paper. Our primary objectives were to outline the current state of targeted radionuclide therapy, identify the challenges that impede its progress, and propose actionable recommendations to overcome these barriers. We emphasized the need for strategic funding to enhance the mechanistic understanding of targeted radioactive drugs, the facilitation of UK-NL clinical trials, and the coordination of training initiatives to build a skilled workforce in this specialized area.

In February 2024, we published the white paper, which was met with enthusiasm from both the academic and medical communities. The paper underscored the importance of continued investment in scientific research to answer critical questions in radiobiology, dosimetry, and radiation response.

Building on the momentum generated by the white paper,

the Embassy organized an innovation mission in March 2024, focusing on the broader field of nuclear medicine. This event provided a platform for Dutch academics, physicians, and industry representatives to meet their UK counterparts, exchange ideas, and initiate new collaborations. The mission was a resounding success, fostering numerous partnerships that promise to drive forward the field of nuclear medicine.

In conclusion, our collaborative efforts have laid a strong foundation for future advancements in radionuclide therapy. By leveraging the combined strengths of the UK and the Netherlands in science and health technologies, we are poised to make significant strides in optimizing patient care and developing innovative cancer treatments. We invite policymakers, funders, and other stakeholders to download and endorse the white paper to support this crucial area of research.

Download and endorse the white paper here: <https://subscribepage.io/TRTWhitePaper>

### **Julie Nonnekens**

Julie Nonnekens is Associate Professor at the Erasmus MC in Rotterdam. Julie obtained her PhD in cancer biology with the focus on DNA repair mechanisms at the University of Toulouse, France in 2013. After that, she was a postdoc at the Hubrecht Institute working on ribosome biogenesis in cancer and longevity. In 2014

Julie joined the Erasmus MC with a joint appointment at the Department of Radiology and Nuclear Medicine and Department of Molecular Genetics. Her group is studying DNA damage repair mechanisms to better understand the underlying radiobiology of molecular radionuclide anticancer treatment in order to ultimately optimize treatment regimens.

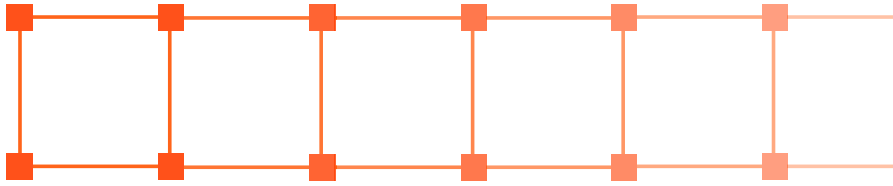
Julie has received several (young investigator) awards and is principal investigator on various research grants including the prestigious ERC starting grant. She is chair of the Netherlands Society for Radiobiology (NVRB). Website of the lab: [www.nonnekenslab.com](http://www.nonnekenslab.com).

### **Samantha Terry**

Samantha Terry is Reader/ Associate Professor in Radiobiology at King's College London, UK. Samantha obtained her PhD in Radiation Biology with a focus on the mechanisms of radiation-induced chromosomal damage at the University of St Andrews, UK, in 2010. Her postdoc at the University of Oxford investigated the influence of the density of chromatin packing on the therapeutic efficacy of molecular radiotherapies. Samantha then moved to an industry-funded postdoc on radionuclide imaging of the tumour microenvironment and monitoring therapy response in tumour and arthritis models at the Radboud UMC, Nijmegen, in 2011. Since 2015, Samantha has started her own research

group at King's College London, UK, to determine how radionuclides used for therapy or imaging affect the cells they are targeting in order to predict how radionuclides and radiopharmaceuticals can be more efficacious.

Samantha has received many grants from industry partners, several early career grants and is principal investigator on various research grants. She acts on organizing committees for molecular radiotherapy meetings and as editorial board member for Nuclear Medicine and Biology. Website of the lab: [www.radlab.uk](http://www.radlab.uk). ♦



# Unlocking the full potential of cancer treatments using targeted radionuclide therapy through Netherlands-UK partnerships



Kingdom of the Netherlands

# Executive Summary



*Investigating the optimal use of radioactive cancer-targeted drugs presents a unique opportunity to improve cancer treatment, by personalising it to an individual's needs, treating cancer that is spread throughout the body, or has become resistant to other therapies. By combining the strengths of the UK and Netherlands in science and health technologies and prioritising funding towards this research area, there is now the opportunity to accelerate research into optimising these radioactive drugs, and for both nations to maintain global leadership in this field.*

Radioactive cancer-targeted drugs stand at the forefront of a paradigm shift in cancer treatment, holding unparalleled promise to not only target cancer volumes visible through scans but revolutionize the very landscape of oncological care by killing tumour cells spread across the body, even those that are resistant to other treatments.

By harnessing the precision of radioactive elements, radioactive cancer-targeted drugs offer a transformative avenue, enabling personalized, potent, minimally invasive treatments that transcend the limitations of conventional cancer therapies and can spare healthy tissues. They can redefine the boundaries of what is possible in cancer treatment.

Expansion of cancer treatment options to enable long, high quality lives for patients is a health priority set out by both the Netherlands and the UK in policy and national manifestos.

**This white paper outlines three strategic recommendations to achieve this ambition:**

- Strategically allocate funding to enhance mechanistic understanding of targeted radioactive drugs.
  - Facilitate UK-NL clinical trials in targeted radionuclide therapies.
  - Coordinate training initiatives.
- 

## Radioactive drugs can be used to specifically deliver a radiation dose to cancer cells which produces a therapeutic effect.

They can be used to treat not only the disease areas identifiable on medical scans but also can specifically target the microscopic tumour deposits spread across the body, involved in progression of the disease.

Despite its proven efficacy in clinically approved therapies, there is opportunity to fully unlock the potential of these treatments by better understanding the biological mechanisms and radiation dose delivered by these therapies and consequently why some patients respond better than others.

To optimise existing treatments and develop new personalised ones, many unknowns still need to be investigated.

With the development of novel radioactive drugs currently undergoing exponential growth and the global market expected to grow 5-fold by 2032.



“ Now is the time to invest in the science to ensure that when these new radioactive drugs are implemented, we get the treatments right for patients. ”

This paper identifies and addresses existing challenges and unknowns in radioactive cancer-targeted drugs and showcases the possibilities afforded through collaborative research in radiobiology and dose measurement between scientists and organisations in the Netherlands and UK.



# The big challenge

One in two people will be diagnosed with cancer at some point in their life [1]. As described in the UK Department of Health and Social Care Policy paper [2], “good health should be fundamental to all our lives” and cancer has been selected as one of the top six conditions which should be focussed on.

Targeted radionuclide therapy, or molecular radiotherapy, which is an injected radioactive cancer-targeting drug, can be used to treat a wide range of cancers, including prostate cancer, thyroid cancer, neuroendocrine cancer, and neuroblastoma, which is a cancer type affecting mainly children.

Although remission is possible in some situations, these treatments are mostly used at a late or final stage treatment to alleviate symptoms with patients often having run out of other (curative) options to

treat their cancer. The recent success seen with targeted radionuclide therapy has prompted an exponential growth in development of novel radioactive drugs with small and big pharmaceutical companies pushing forward with their latest developments.

“ **However, these novel therapies are being used clinically, or proposed for clinical use, without fully unlocking their potential to becoming curative options for cancer patients. For this to happen, many scientific unknowns in radiobiology, dosimetry, and radiation response still need to be answered, which require additional investment in scientific research.** ”



*Photo by Vincent Blinde*



[1] Longer, better lives: A manifesto for cancer research and care; [https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cruk\\_manifesto.pdf](https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/cruk_manifesto.pdf)

[2] Major conditions strategy: case for change and our strategic framework, <https://www.gov.uk/government/publications/major-conditions-strategy-case-for-change-and-our-strategic-framework/major-conditions-strategy-case-for-change-and-our-strategic-framework--2>

## Research involving collaboration between the Netherlands and UK is a pivotal step for joint progress in targeted radionuclide therapy.

Now is the time to combine efforts and maximise progress in this field, to best help treat cancer patients and cement the role of the Netherlands and the UK as world-leading experts in this vital area of research. This is well-aligned with both the UK's Life Sciences Vision [3], and the first national action plan to treat cancer in the Netherlands [4].

Both the Netherlands and UK possess highly skilled individuals across the disciplines relevant to targeted radionuclide therapy, particularly in radiobiological and dosimetry studies. This partnership is rooted in established collaborations (albeit in low numbers) and a rich tapestry of complementary research skills and expertise, both in the lab and clinically.

***“ It holds the potential to revolutionise the field of targeted radionuclide therapy. It will also ensure a comprehensive approach to targeted radionuclide therapy research and application. ”***

Combining efforts, rather than acting as two siloed countries, will increase the impact and positive outcomes from targeted radionuclide therapy, and leverage existing similarities in the Netherlands and the UK healthcare systems and clinical trial structures. Partnering would also allow for better and faster clinical trials due to increased recruitment possibilities across each country's diverse population.

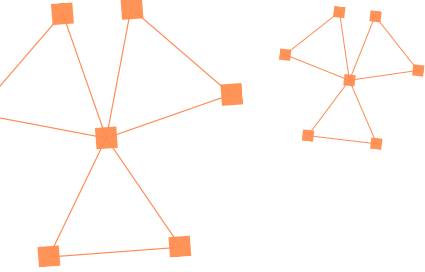


Photo by Vincent Blinde

[3] Life Sciences Vision, <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/612763b4e90e0705437230c3/life-sciences-vision-2021.pdf>

[4] The Dutch Cancer Agenda, <https://nederlandsankercollectief.nl/update/persbericht-eerste-landelijke-actieplan-kanker-gelanceerd/>





---

***Each nation has complementary skillsets from which the other country would benefit.***

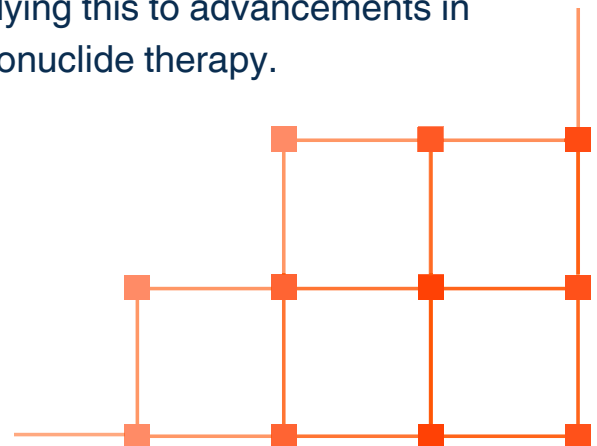
---

Photo by Vincent Blinde



## The UK's expertise includes:

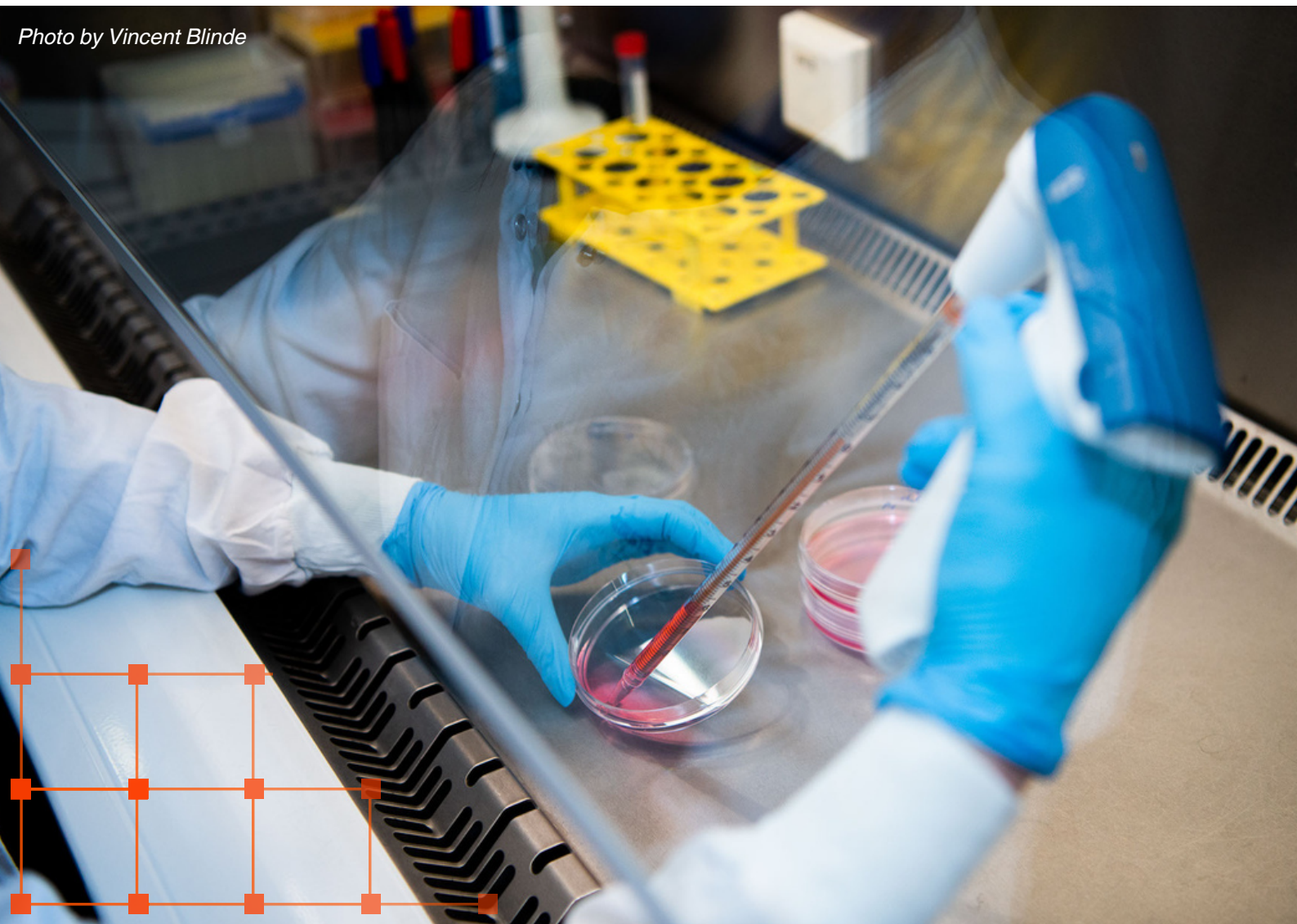
- The foundation for precise metrology, ensuring accuracy in dosimetry, activity standards and nuclear decay data, from the National Physical Laboratory.
- Drawing from its nuclear industry experience, the UK National Nuclear Laboratory has successfully identified nuclear waste as a source of therapeutic radionuclides (e.g. radioactive lead) or starting materials and demonstrated these can be separated, which have both health and environmental benefits.
- A rich heritage of radiation biology and radiation medicine research, in particular optimisation of fractionation and dose-response effects for external beam radiation contributing to a deep understanding of the field and providing a solid foundation for applying this to advancements in radionuclide therapy.



## The Netherlands' expertise includes:

- The current NRG facility, and FIELD lab stand as a cornerstone in nuclear research, providing a platform for advancements in targeted radionuclide therapy research and application through providing isotopes.
- The new PALLAS nuclear facility in the Netherlands, which is being supported and funded by the Government of the Netherlands demonstrating their commitment to the field of nuclear medicine which includes radionuclide therapy.
- A Dutch dosimetry core unit, showcasing a centralised approach to dosimetry research, which is pivotal in ensuring standardised and accurate dose measurements.
- A heritage in targeted radionuclide therapy research, with the  $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-DOTA-TATE}$  molecule developed in Erasmus Medical Center Rotterdam for the treatment of neuroendocrine tumours, which has contributed significantly to the success and opportunity now available for targeted radionuclide therapy.

Photo by Vincent Blinde



# How do we make this a reality?



We aim to secure commitment from both governments that this is a research area which should be prioritised for funding because of its vast potential to enable targeted radionuclide therapies to be developed into earlier stage and possibly curative options for cancer patients. A synergistic collaboration between the Netherlands and the UK could expedite the realisation of this goal and elevate the global research standing of both nations.

---

**While the Netherlands and UK possess complementary strengths, the collaborative efforts in advancing targeted radionuclide therapy face hurdles. We have created three strategic recommendations to accelerate achievement of this ambition.**

---

## 1. Strategically allocate funding to enhance mechanistic understanding of targeted radioactive drugs.

A joint strategy and implementation of resource allocation could ensure investments are strategically directed towards radiobiological and dosimetric research in targeted radionuclide therapies with the aim of significantly improving patient outcomes.

Facilitating joint lab-based and clinical research projects and trials, exchange research projects between labs and countries, and access to radionuclides will further support the production of agents for clinical trials.

## 2. Facilitate UK-NL clinical trials in targeted radionuclide therapies.

This will foster cross-country collaborations and ensure the smooth delivery of trials. It could accelerate trials particularly in rare diseases by expanding the patient pool. We propose the process for sharing radioactive drugs, patient tissue or blood samples between sites should be streamlined.



Furthermore, defining and sharing protocols and best practices will improve reproducibility and promote standardization, safeguarding the authenticity of research outcomes. Striving for a balanced partnership with pharmaceutical companies is essential, where research objectives align with the broader goals of advancing targeted radionuclide therapies to improve patient outcomes.

### 3. Coordinate training initiatives.

There is great skills gap in radiobiology, radiochemistry and dosimetry, and in clinicians using these treatments. Joint initiatives must be developed to enhance training, ensuring a skilled workforce capable of driving advancements in targeted radionuclide therapies. We recommend creating Centres of National Excellence to deliver research and clinical trials. Additionally, fostering knowledge exchange through reciprocal visits by principal investigators, students, and researcher associates to labs will enhance the collaborative learning experience.

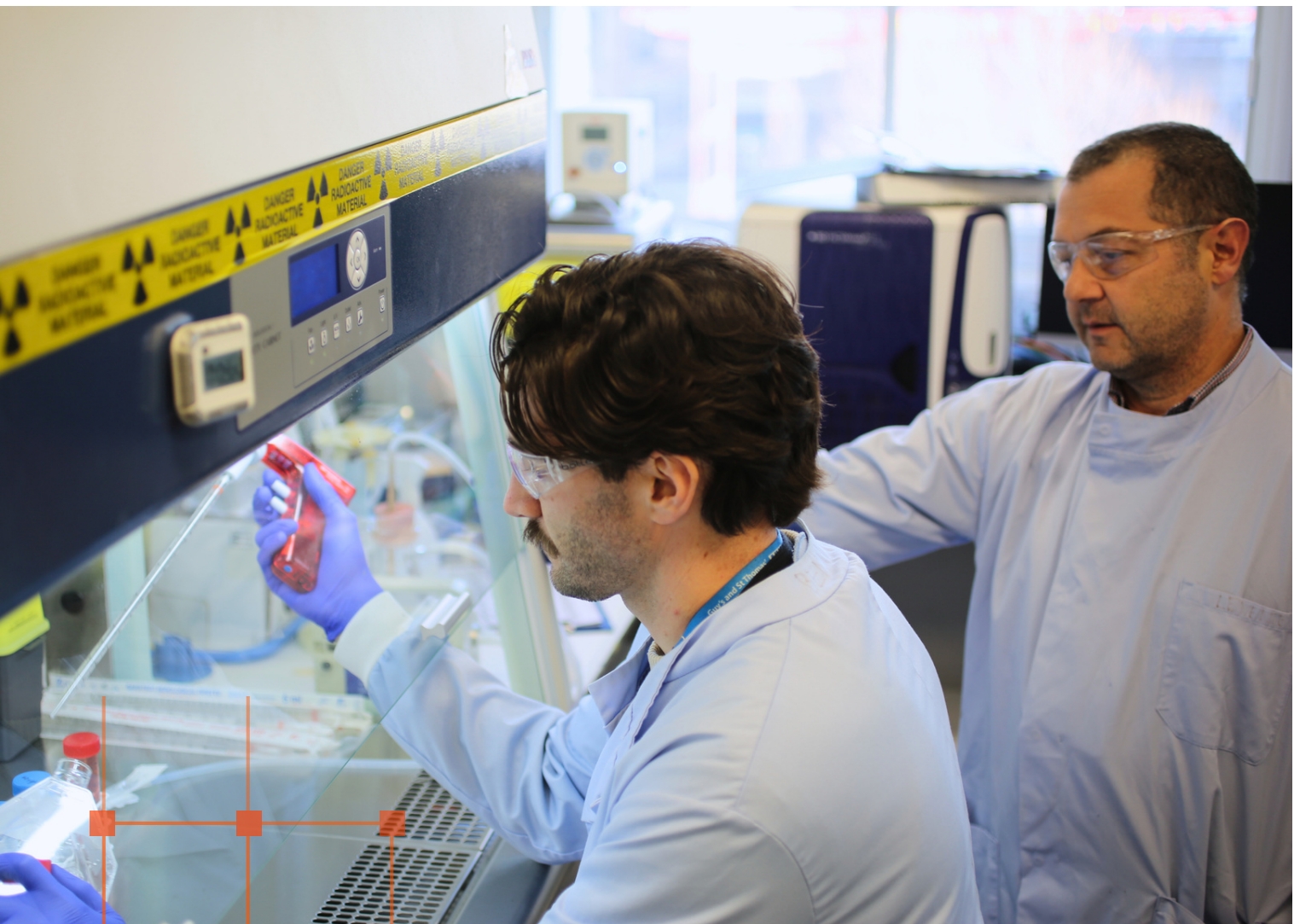


Photo by Vincent Blinde

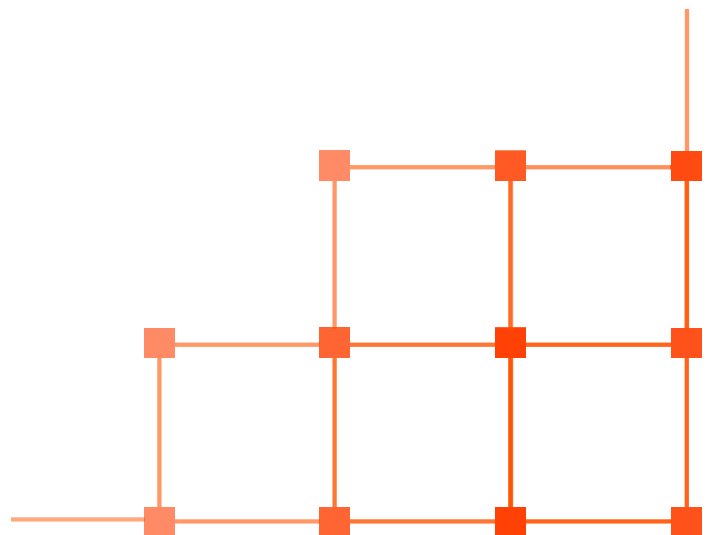


# How can you help?

This collaborative call to action invites stakeholders, policymakers, scientists, and funding bodies to actively engage in the implementation of these recommendations.

Therefore, you can:

- ***Promote this message and paper***
- ***Showcase your support and endorse this paper by emailing [whitepaperUKNL@gmail.com](mailto:whitepaperUKNL@gmail.com)***
- ***Sign up on our [website](#)***





# Optimised detection, visualisation and quantification of the coronary artery plaque: which pathway?



## **M.M. Dobrolinska, MD, PhD**

Januari 8, 2024  
Rijksuniversiteit Groningen

### *Promotor:*

Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD  
Prof. W. Wojakowski, MD, PhD

### *Co-promotores:*

M.J.W. Greuter, PhD  
N.H.J. Prakken, MD, PhD

In this thesis detection, visualisation and quantification of coronary artery plaque using different imaging methods was investigated. First, preclinical studies were performed to assess the effectiveness of improving coronary artery calcium scoring using both calcium scoring CT (CSCT) and coronary CT angiography (CCTA). Second, the ability of low-dose CT (LDCT) to detect coronary artery calcium was evaluated in conjunction with myocardial perfusion PET. Furthermore, the improvement in major adverse cardiac events prediction based on coronary

artery calcium (CAC) derived from LDCT scans was examined. Third, coronary artery plaque analysis was performed in patients from the highest cardiovascular risk group. Fourth, a prospective study was proposed in which both invasive and non-invasive methods will be applied to differentiate between ischemia caused by aortic stenosis and coronary artery stenosis.

### **Low risk patients**

CAC scoring follows the strictly defined Agatston method, which was developed on electron beam tomography. Interestingly, despite the introduction of novel CT technology, including multidetector CT scanners, spectral CT systems, or photon counting CT (PCCT), the CAC scoring method has remained unaltered since 2007. This conservative approach might be explained by the fact that the Agatston score was extensively validated in large longitudinal cohort studies and has demonstrated its predictive value for future cardiovascular events. Nevertheless, the Agatston score is susceptible to be influenced by acquisition parameters, including tube voltage, radiation dose, and temporal resolution, as well as reconstruction parameters such as kernel and slice thickness. These factors can potentially lead to misclassification of cardiovascular risk in patients. Therefore, there is an urgent need to improve the calculation of the Agatston score to incorporate current technological advancements.

### **Iterative reconstruction**

As a first step, we explored the

factors that influence the calculation of CAC score from CSCT scans, including reconstruction methods, motion artefacts, and radiation dose reduction. Traditionally, for CT scan reconstruction a filter-back projection method was used. In terms of reconstruction methods, iterative reconstruction (IR) has replaced the traditional filter-back projection method. Nevertheless, as IR creates high-quality images by reducing noise, application of IR in calcium scoring remained questionable. The main concern of IR utilisation in clinical practice was decreased calcium detectability due to decreased noise levels. As demonstrated in our phantom study, each of the four examined reconstruction methods reduced the detectability of small calcifications by up to 22%. However, these findings were not reflected in a patient study, which aligns with the findings of Schindler et al., who also found no difference in the detectability of small calcifications between iterative reconstruction and filter-back projection. This might be explained by the fact that in the patients' study the total Agatston score was investigated, in which small calcifications play a minor role. An upcoming challenge is calcium scoring on photon-counting CT scan.

It is important to note that CAC remains the most significant negative predictor of cardiovascular diseases, as demonstrated by the MESA study. Therefore, we should exercise caution when applying IR to calcium scoring scans, as these reconstruction methods may lead to missed detection of small calcifications and



improper classification of patients into the zero Agatston score risk group.

### **Motion artefacts**

The next step was to examine the impact of heart rate and motion artefacts on CAC scoring. It is widely recognised that coronary artery velocities can exceed 90 mm/s, which is dependent on the artery segment and heart rate. As observed by Johnson et al, despite targeting a heart rate of 60 beats per minute (bpm), 50% of the scans were conducted at heart rates exceeding 70 bpm, which corresponds to velocities of 30 mm/s or higher. Taking everything into consideration, despite the ECG-triggering of CSCT scans, motion artifacts continue to pose a significant challenge in a large number of CT scans. Previous studies have primarily focused on enhancing CAC quantification through the utilisation of machine learning methods, in an attempt to mitigate the influence of motion artifacts. Zhang and colleagues presented coronary calcium classification based on convolutional neural networks (CNN) corrected images, which reduced the variation of calcium scores to 3.7%. In our study, our focus was not on improving CAC scoring, but rather on accurately recognising motion artifacts using CNN. As demonstrated, the CNN achieved a high accuracy of 90% in classifying motion-contaminated images into the appropriate calcium scoring risk category, regardless of various influential technical factors, such as iterative reconstruction, radiation dose reduction, and coronary artery velocity. Therefore, the precise recognition of motion artifacts through this approach may further enhance CAC scoring.

### **Radiation dose reduction**

Due to the capabilities of state-of-the-art Photon Counting CT (PCCT), it is now possible to reconstruct images at different energy levels independently

from tube potential. This advancement enables the feasibility of calcium scoring from images acquired with lower tube potentials, potentially leading to reduced radiation dose. Van der Werf and colleagues demonstrated a 50% reduction in radiation dose for low keV levels; however, this was only achievable for medium and high density calcifications. As demonstrated in our study, we achieved a reduction of over 19% in radiation dose, regardless of calcification size and density, phantom size, or heart rate, by utilising a tube voltage of 100kV with tin filtration. Given the significant burden of cardiovascular disease, which results in a high number of CSCT scans, there is a need to reduce the radiation dose associated with these scans. Moreover, in response to the call for randomised clinical trials investigating the potential of CAC in risk classification, a decreased radiation dose may further facilitate the planning of follow-up CSCT scans.

The next step in reducing radiation dose involves performing CAC scoring from CCTA scans using a single acquisition procedure. As demonstrated by Schwarz and colleagues, CAC scores calculated from CCTA scans acquired on dual energy CT system and reconstructed with virtual non-contrast (VNC) were consistently underestimated. Similar findings were presented by Gassert and colleagues, who analysed scans acquired on a dual-layer CT system and observed a CAC underestimation of up to 75%. In our study, despite notable underestimation, CAC calculated from CCTA scans acquired on a photon counting CT system and reconstructed with the virtual non-iodine method (VNI) showed moderate agreement in patients' cardiovascular risk classification. While acknowledging the limitations of CAC calculated from CCTA scans acquired on PCCT, this method is deemed

feasible, although further validation is required.

### **Vendor-independent Agatston score**

As highlighted by Willemink and colleagues, one of the main limitations of CAC is the lack of reproducibility and discrepancies in CAC quantification observed between different vendors, which can result in significant misclassification of patients' risk. Therefore, we developed a calibration factor that resulted in a vendor-independent Agatston score (vendor-neutral Agatston score, vnAS, figure 1). Based on our analysis, when the calibration factor was applied, 11% of MESA participants were reclassified from the low to the high calcium group. Among these reclassified individuals, 15.3% experienced a coronary heart disease (CHD) event, and 23.5% experienced an atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event. This represents a difference of 8.3% and 5.3% compared to the low calcium group, respectively. According to AHA and ESC guidelines, asymptomatic individuals with CAC > 100 should be considered candidates for lipid lowering therapy. Based on our analysis, 11% of MESA individuals who experienced more CHD events, would be reclassified to the lipid-lowering therapy group. Considering that the majority of medical centres worldwide use CT scanners with lower temporal resolution compared to electron beam tomography, the percentage of reclassified patients may be even higher than what our analysis indicates. Therefore, the implementation of vnAS, which is a cost-effective and straightforward step towards achieving a unified Agatston score, can significantly improve risk stratification and provide prognostic information for specific medical treatments.

### **Intermediate risk patients**

The proliferation of different CAC scoring methods from LDCT scans has not led to a consensus on

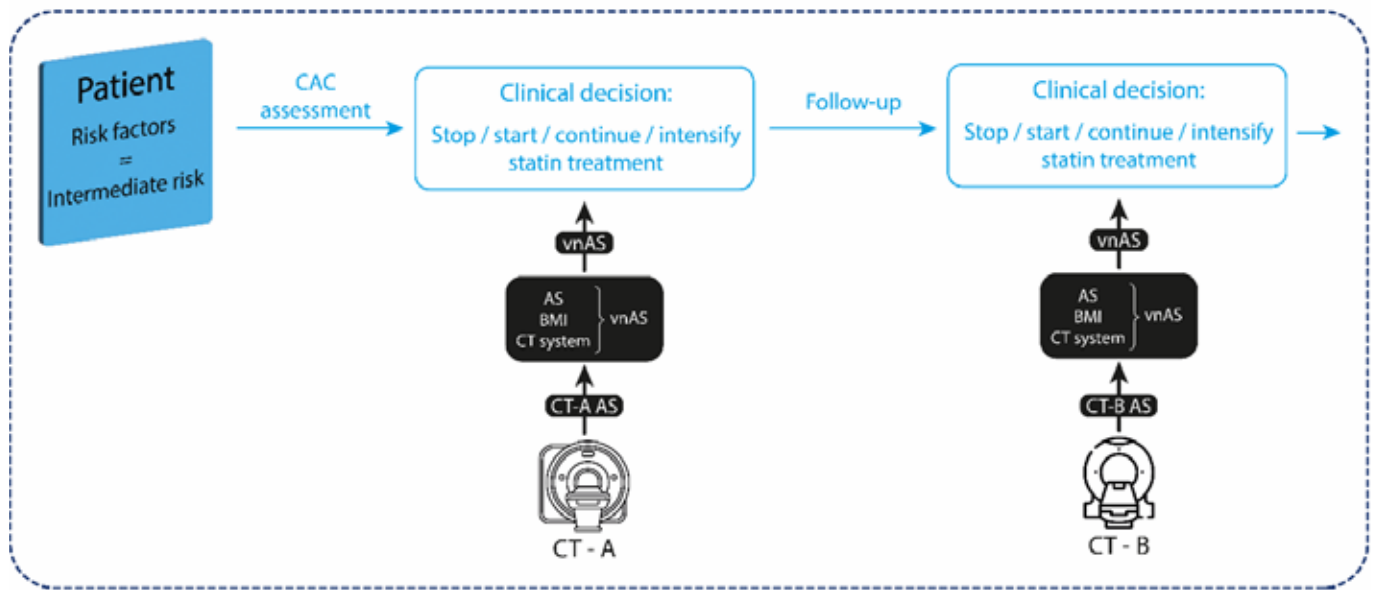


Figure 1. Schematic of vendor-neutral Agatston score calculator. Illustration of the use of the vendor-neutral Agatston score (vnAS) calculator, which converts a MDCT specific Agatston score (AS) (CT-A AS or CT-B AS) into a vnAS based on patient and CT specific parameters. The vnAS can subsequently be used for clinical decisions on statin treatment for patients at intermediate atherosclerotic cardiovascular disease risk, both initially and in follow-up assessments

which method to choose in clinical practice. However, Einstein and colleagues introduced a simple visual scoring method from LDCT, which demonstrated high agreement with CSCT scans results. This simple approach also enhanced cardiovascular risk prediction in patients referred for SPECT or PET scans. With the growing interest in AI methods, CAC scores from LDCT based on machine learning or convolutional neural networks have also been introduced. Importantly, the majority of these methods have not been validated against CSCT scans, limiting the ability to compare them with the reference standard. Recently, Pieszko et al., presented a calcium scoring method from LDCT scans acquired prior to MPI PET, which demonstrated good agreement with CAC calculated from CSCT scans. In our analysis, we compared visual and automatic methods to CSCT results, and found that visual scoring exhibited the highest agreement. Importantly, our analysis demonstrated that both visual and automatic CAC scoring

from LDCT scans improve CVD risk prediction independently from MPI-PET results. Therefore, as emphasised by the Society of Cardiovascular Computed Tomography, there is a need for routine CAC scoring from LDCT scans in addition to MPI-PET scans to identify patients at high cardiovascular risk. In terms of ischemia detection, our analysis revealed that patients with reduced myocardial perfusion on 15O-water PET scans also had a higher incidence of MACE. Despite recent opinions that downplay the significance of ischemia testing, as emphasised by Ryan and colleagues, there is a need for randomised trials to determine whether outcome is influenced by the invasive intervention or the underlying disease.

### High risk patients

As demonstrated in the PROSPECT II trial, it was discovered that the composition of coronary artery plaque, rather than the severity of stenosis, served as a predictor of MACE. In this study, high risk plaques were

defined using NIRS-IVUS as lesions with a maximal lipid core burden index (maxLCBI) greater than 400 and plaque burden exceeding 70%. In our study, no significant relationship between total cholesterol levels or low-density lipoproteins and plaque composition was observed, consistent with previous findings. Importantly, our study demonstrated a correlation between low concentrations of high-density lipoproteins and a high risk of lipid-rich plaques. The relation between low levels of high-density lipoprotein (HDL) and an increased risk of CAD was identified in the Framingham study. As demonstrated by Honda and colleagues, HDL levels were inversely correlated with changes in lipid plaque composition, as assessed by NIRS, regardless of statin use. This finding has been confirmed by other study groups as well. Taking everything into consideration, HDL may have a potential role in reducing the amount of lipids within artery plaques, although further investigation is required to fully understand this association.

In terms of assessing lesion stenosis severity, adenosine-dependent Fractional Flow Reserve (FFR) is considered the gold standard. Despite its clinical value, the use of hyperaemia in adenosine-dependent FFR is limited due to the diverse response to adenosine. Moreover, adenosine-induced hyperaemia may be influenced by increased heart rate or decreased blood pressure, which may require further correction, such as accounting for the rate pressure product. According to investigators of the FAVOR I and FAVOR II trials, quantitative flow reserve (QFR), a wire-free method of intracoronary flow measurement, improved the evaluation of intermediate coronary artery stenosis. Previous studies have reported cut-off values of minimal lumen area derived from IVUS measurements that predict significant stenosis. In our study, we found that minimal lumen area and minimal lumen diameter of the coronary artery, calculated using IVUS, accurately identified lesions with decreased coronary flow. Given the limitations of pressure wire assessment due to contraindications for adenosine infusion or patients' discomfort during hyperaemia, the combination of NIRS-IVUS and QFR may have a role in assessing stenosis severity in this patient population. Among high-risk patients, those with severe aortic stenosis and concomitant CAD pose a significant challenge. As invasive coronary angiography is still considered the standard for assessing coronary artery stenosis severity in these patients, we propose a prospective pilot study in which we investigate quantitative myocardial perfusion measurement using cadmium-zinc-telluride SPECT (CZT-SPECT) or PET, in addition to invasive methods such as coronary artery flow reserve, and index of microvascular resistance to evaluate coronary artery flow. With an improved understanding of the physiological changes caused

by aortic stenosis, we propose that SPECT and intravascular indices could potentially assist in guiding the decision-making process regarding revascularisation in patients with severe aortic stenosis and concomitant CAD.

### Future perspectives

Fundamentally, the key to improving the diagnosis of CAD is to continue with further development of coronary artery plaque analysis techniques. It goes without saying that the aim of the diagnostic process is to be as least invasive as reasonably achievable. Therefore, due to its widespread availability, speed of image acquisition, and relatively low scanning costs, computed tomography plays a critical role. Nevertheless, as also shown in our studies, current CT still has some limitations. First of all, further improvement of IR methods is needed to increase precision in plaque visualisation and analysis. Second, in cardiac CT, a reduction in motion artefacts is essential, which can be achieved through increased temporal resolution or the application of motion correction techniques. Third, to utilise CCTA broadly in cardiac screening, further advancements are needed that help to minimise radiation dose.

Until recently, all clinical CT scanners employed energy-integrating detectors, which are characterised by limited spatial resolution and limited capacity to distinguish between different tissues and materials. However, in recent years a new technology, photon counting CT (PCCT) has emerged. This advancement overcomes some limitations associated with conventional CT scanner technology and introduces new opportunities for change. PCCT is primarily recognised for its ability not only to enable data acquisition at different energy levels but also to improve spatial resolution. This enhancement allows for better

differentiation between various materials and for more accurate diagnosis. However, the advantages of PCCT extend far beyond these improvements. By reducing electronic noise, PCCT enables data acquisition with thinner slices, allowing for more detailed structural analysis when applying sharp kernels. Moreover, this reduced noise permits data acquisition at lower radiation doses, without loss of information. In the field of cardiology, this presents the opportunity to analyse in-stent restenosis, even in stents deployed in small vessels - an achievement that has not always been possible until now. Moreover, material decomposition significantly enhances the ability to distinguish contrast media from tissues, which could be applied to new diagnostic tasks. One notable example is k-edge imaging, which allows for the use of contrast media materials that have not been employed in clinical settings thus far. As a result, a detailed analysis of cardiac muscle is now within grasp. It goes without saying that PCCT opened a new chapter in terms of coronary artery disease diagnosis and management, which may further improve radiologists' confidence in stating the diagnosis and decrease the need of additional diagnostic tests. However, for now, high-resolution scanning on PCCT is combined with increased radiation dose. Moreover, acquisition of spectral data from PCCT is not only unavailable from high-resolution data, but is also inextricably linked with a tube voltage of 120 kVp. Having said that, further improvement on image reconstruction is essential to fully utilise PCCT technology advancement.

Next, future studies are needed to apply the utilisation of Artificial Intelligence (AI) methods into reconstruction methods and image analysis. As underlined by Reinke et al, validation metrics used in AI methods presentation might be

chosen inadequately in relation to the clinical and research problem, and therefore overestimating the overall performance of AI. Therefore, a lot of effort should be made to raise the awareness of the importance of image analysis validation and to increase the access to relevant knowledge among researchers.

In terms of CAC scoring, to remain the importance of calcium as a risk predictor, the methodology of CAC quantification should be changed and as such adjusted to current CT technology. With the introduction of IR, which decreases noise levels, the application of smaller slice thickness became feasible. Knowing the radiation dose reduction opportunities presented by IR, in addition to increased high resolution imaging techniques, the CAC scoring acquisition can, and should, be improved. Nevertheless, due to conservative approach and years of research performed with Agatston method, this seems to be a real challenge. However, we believe that introduction of vendor neutral AS revealed the weak points of Agatston score resulting in patients risk misclassification in a real clinical scenario. Therefore, we believe that

in addition to other studies reporting drawbacks of the conservative CAC score technique, they might bring a change to clinical standards in the future. Considering high risk patients, there is an increasing awareness of CT potential for planning and guiding interventions. Therefore, by overcoming the CT limitations mentioned above, we are increasing the role of CT in decision making about revascularisation.

Changing the subject to functional imaging, which is undeniable strictly combined with plaque analysis, nuclear medicine with  $^{15}\text{O}$ -water PET has no equal in terms of perfusion analysis. Therefore, for the validation of functional imaging performed with PCCT, studies employing a reference  $^{15}\text{O}$ -water PET should be planned. Moreover, with a great variety of nuclear tracers, like sodium fluoride ( $^{18}\text{F}$ -NaF) or fibroblast activation protein inhibitor ( $^{68}\text{Ga}$ -FAPI), further improvement in terms of tissue characterisation with PCCT is possible and should be considered.

### **Final conclusion**

Given the wide range of diagnostic methods and technological advancements, we have proposed

pathways to enhance the diagnosis of coronary artery disease in patients at low, intermediate, and high risk. Regarding calcium scoring in low risk patients, recent advancements in CT technology have enabled more accurate calcium scoring while reducing radiation dose. However, the limitations of the Agatston score highlight the need for an improved metric in calcium scoring. In patients from the intermediate-risk group who are referred for myocardial perfusion scans, utilising a simple visual assessment of CAC from low-dose CT scans may enhance cardiovascular risk prediction, potentially leading to improved patient outcomes. In the high-risk group, where an invasive angiography is indicated, the application of IVUS, NIRS-IVUS or OCT can aid in identifying high-risk plaques, while QFR (or other computational fluid dynamic-based tools like virtual FFR) can assist in assessing coronary artery stenosis severity, thereby reducing the need for adenosine stress test. ♦

Link to full thesis: <https://research.rug.nl/en/publications/optimized-detection-visualization-and-quantification-of-the-coron>

# A $\beta$ vision on diagnosis

*Beta cell imaging in people with type 1 diabetes and insulinoma*



**T.J.P. Jansen, MSc, PhD**

May 31, 2024

Radboud University

*Promotors*

Prof. M. Gotthardt, MD, PhD

Prof. B.E. de Galan, MD, PhD

*Co-promotors*

M. Buitinga, MSc, PhD

M. Boss, MSc, PhD

Pancreatic beta cells have a crucial role in glucose homeostasis through their production and secretion of insulin. Tailor-made secretion of insulin is critical to keep blood glucose levels in the normal range and to prevent the body from exposure to (dangerously) high blood glucose levels. In the thesis, we describe two conditions that lead to dysregulated insulin production, each of which carries significant implications for people's health and quality of life. The first condition is type 1 diabetes, which is caused by a cell-mediated autoimmune attack on the pancreatic beta cell, resulting in a decline of both beta cell function and mass. When left untreated (with subcutaneous insulin), glucose levels can rise dangerously high leading to ketoacidosis and ultimately death. Second, we discuss hyperinsulinemic hypoglycaemia caused by either insulinomas or nesidioblastosis.

Here we focus on insulinomas, a rare type of neuroendocrine tumour that arises from beta cells, which can lead to uncontrolled insulin release and (severe) hypoglycaemia. To better understand the fate of the beta cell in type 1 diabetes and to improve insulinoma detection, the usefulness of a sensitive method to visualise beta cells is discussed. Non-invasive *in vivo* beta cell imaging with sufficient specificity and sensitivity has proven to be very challenging, but imaging with radiolabelled exendin has shown promising results. In this thesis, we describe various clinical studies using radiolabelled exendin, which provide novel insights in the field of beta cell imaging in diabetes and in insulinoma detection and treatment.

## Exendin-based tracers

Radiolabelled exendin is an ideal imaging agent for detecting benign insulinomas, since it specifically targets the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor overexpressed in these tumours. We provide an overview of the development, clinical implementation and results of exendin-4-based tracers for the visualisation of insulinomas. We also discuss the development and utilisation of fluorescently labelled exendin for intraoperative optical insulinoma detection and targeted photodynamic therapy (tPDT). Furthermore, a view on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with exendin is given together with current limitations and possible improvements.

## Reduction of the renal accumulation of radiolabelled exendin

One of the limitations of radiolabelled exendin is addressed, which is the high renal accumulation of exendin-

based tracers. The presence of the tracer in the kidneys can complicate insulinoma detection, especially when the tumour resides in the pancreatic tail, but it also influences the feasibility of PRRT. The high renal accumulation will lead to serious radiation-induced kidney damage, which renders PRRT impossible. Gelofusine has already shown to be effective in lowering the accumulation in a preclinical setting. In our cross-over study with healthy volunteers, we observed that when Gelofusine was co-infused, the renal accumulation of  $^{111}\text{In}$ -labelled exendin-4 decreased by almost one-fifth. In certain participants, the use of Gelofusine resulted in an enhanced visibility of the pancreatic tail, which may be crucial in insulinoma detection. We next investigated the effect of Gelofusine on the dose that could potentially be administered in case of PRRT. Planar scintigraphy images of insulinoma patients who received injections with  $^{111}\text{In}$ -labelled exendin were used for dosimetric calculations. Insulinoma absorbed doses that normally range from 30 to 128 Gy can in theory increase to the maximum allowed dose of 156 Gy with the use of Gelofusine. From this study, we conclude that co-injection of Gelofusine may improve insulinoma detection but also enhance the feasibility of PRRT with exendin-based tracers.

## Beta cell imaging with radiolabelled exendin

An important milestone for beta cell imaging with radiolabelled exendin that comprises the histological validation of beta cell imaging in humans is discussed. Since the acquisition of tissue samples entails high risks that may be unethical for research purposes in study

participants, we obtained pancreas tissue from patients who underwent pancreas resection because of a pancreatic malignancy. Prior to surgery, <sup>111</sup>In-labelled exendin was administered and resected tissue slides of the pancreas were used for digital autoradiography and stained for insulin and the GLP-1 receptor. Analysis showed that tracer uptake was predominantly present in the islets of Langerhans (5-fold higher compared to the exocrine part), with substantiation of tracer specificity by the observed overlap between regions positive for insulin and the GLP-1 receptor. Together, these findings provide evidence for the potential of radiolabelled exendin to non-invasively quantify beta cell mass in humans. Because the role of beta cell mass in

glycaemic control is not completely clear in type 1 diabetes, we used radiolabelled exendin in an attempt to increase our understanding on this topic. In a clinical study, we imaged individuals with type 1 diabetes with either low or high glucose variability. With exendin PET, we were able to measure their beta cell mass that was represented by the mean standardised uptake value (see figure 1), and through a mixed-meal tolerance test we determined the beta cell function. Beta cell mass was considerably higher in individuals with low compared to high glucose variability (by approximately 75%). The beta cell function was numerically higher in this group, but the difference between the groups was statistically not significant. While for the whole group of participants beta cell mass

correlated with beta cell function, on an individual basis there was no direct correlation between mass and function. Outcomes of our study point towards a beneficial role of residual beta cell mass on glycaemic control, and that it may be valuable to make efforts to protect remaining beta cells or enhance their function in future therapy choices.

### Detection of intrahepatically transplanted islets of Langerhans

Lastly, we describe a study on individuals with type 1 diabetes and highly unstable glycaemic control who were eligible for intrahepatic islet transplantation (ITx). The therapeutic success of ITx is generally high with most patients becoming insulin-independent, although this usually

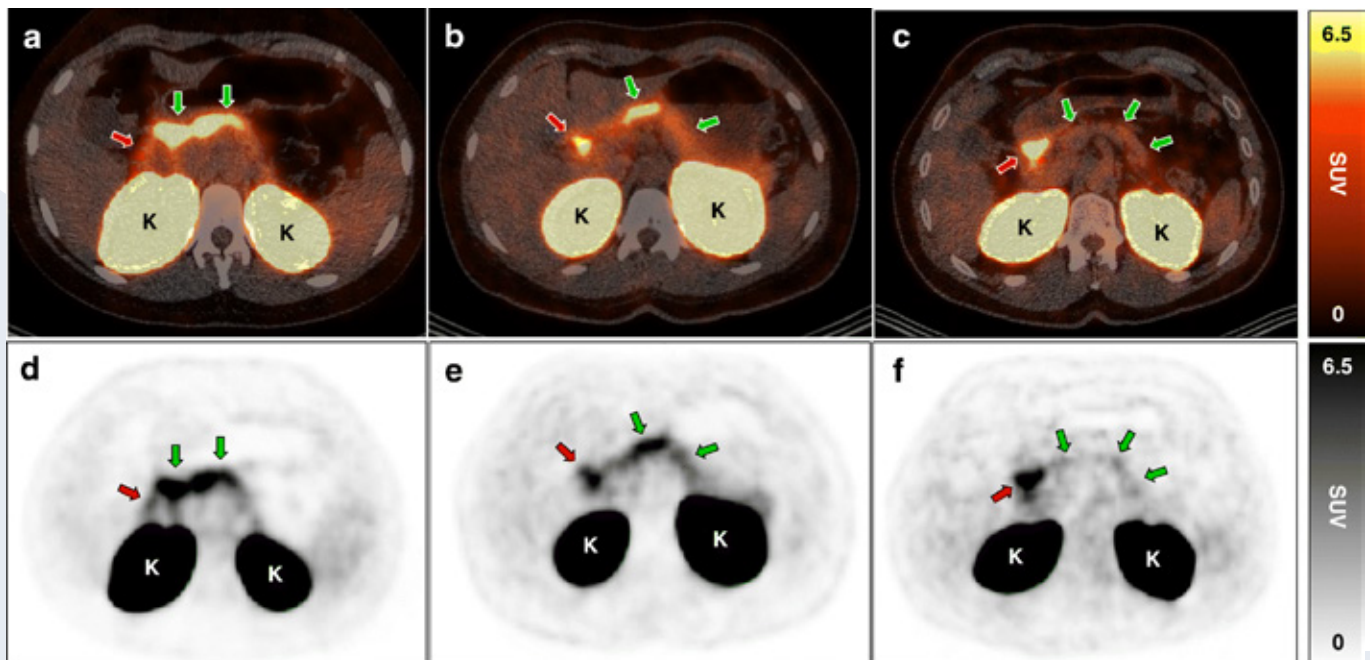


Figure 1. Abdominal PET/CT images with pancreatic uptake of radiolabelled exendin. Transversal fused PET/CT images (a-c) and PET images (d-f) of three individuals showing pancreatic uptake of [<sup>68</sup>Ga]Ga-exendin as measure for beta cell mass (green arrows). Other regions with exendin uptake are the proximal duodenum (red arrows) and the kidneys (indicated with the letter 'K'). Pancreatic exendin uptake of individuals with low glucose variability were in the same range for individual 1 (a, d) (AUC for C-peptide 122 nmol min/l) and individual 2 (b, e) (no detectable C-peptide), despite differences in C-peptide response, and much greater than in individual 3 (c, f) (no detectable C-peptide)<sup>1</sup>.

requires transplantation of islets from at least two donor organs. Unfortunately, transplant function declines over time and eventually most people require insulin therapy again. A method to monitor the fate and survival of pancreatic islet grafts in a noninvasive way would be highly relevant, and might contribute to the improvement of current ITx strategies. We tested the feasibility of dynamic exendin PET/CT imaging for islet graft detection in the liver, and found significantly higher tracer uptake in the identified hepatic hotspots in transplanted patients compared to non-transplanted patients. Interestingly, surgery on one of the transplanted patients (cholecystectomy) provided the opportunity to obtain tissue samples of the liver. Immunohistochemical analyses of the liver tissue showed insulin-positive cell clusters and GLP-1 receptor expression, demonstrating the presence of transplanted islet mass. No correlation was observed

between tracer uptake and beta cell function. These findings underscore the additive value of beta cell imaging using radiolabelled exendin, on top of functional tests. Both measures provide complementary information that is relevant for evaluating strategies to enhance the engraftment, function and the survival of transplanted islet grafts. ♦

### Reference

1. Jansen TJP, Brom M, Boss M et al. Importance of beta cell mass for glycaemic control in people with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66:367-75 (<https://doi.org/10.1007/s00125-022-05830-2>) [CC BY 4.0 Deed | Attribution 4.0 International | Creative Commons](#)

### The digital thesis can be found via de following link

<https://books.ipskampprinting.nl/thesis/635963-Jansen/>

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 2, 18 juni 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

*Intervenies 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](http://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl)

#### Versrijningsdata, jaargang 46

Nummer 3: 17 september 2024  
Nnummer 4: 17 december 2024

#### Aanleveren kopij, jaargang 46

Nnummer 3: 1 juli 2024  
Nnummer 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 20-71974 (stb. 351) en artikel 16b der  
Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door  
en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting  
Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend  
uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

# Cursus- en congresagenda

2024

## Wetenschappelijke Symposium NVNG: "FAPI, where do we stand?"

21 juni 2024, Anatomiegebouw Utrecht, <https://excelcs.nl/wp-content/uploads/2021/11/NVNG-JUNE-21-2024-3.pdf>

## The rapidly evolving field of nuclear medicine - FAST-bijeenkomst Ontwikkeling in het Ecosysteem Nucleaire Geneeskunde in Nederland

28 juni 2024, Vergadercentrum Jaarbeurs MeetUp, Utrecht, <https://www.fast.nl/evenementen/rapidly-evolving-field-of-nuclear-medicine/>

## Radiopharmacology and Clinical Radiopharmacy

2 - 13 September, 2024, University of Leipzig, Germany, <https://radiochem.pharma.ethz.ch/postgraduate-program/module-iii.html>

## WMIC 2024 - World Molecular Imaging Congress

9 - 13 September 2024, Montreal, Canada, <https://wmis.org/wmic-2024-about/>

## Total-Body PET Conference 2024

19 - 21 September 2024, Groningen, Netherlands, <https://totalbodypet2020.org.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 - 37<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

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

## EMUC24 - 16<sup>th</sup> European Multidisciplinary Congress of Urological Cancers

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

## RSNA 2024 - 110<sup>th</sup> Annual Meeting Radiological Society of North America

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

2025

## ECR 2025 - European Congress of Radiology: Planet Radiology

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

## SGBC 2025 - 19<sup>th</sup> 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>