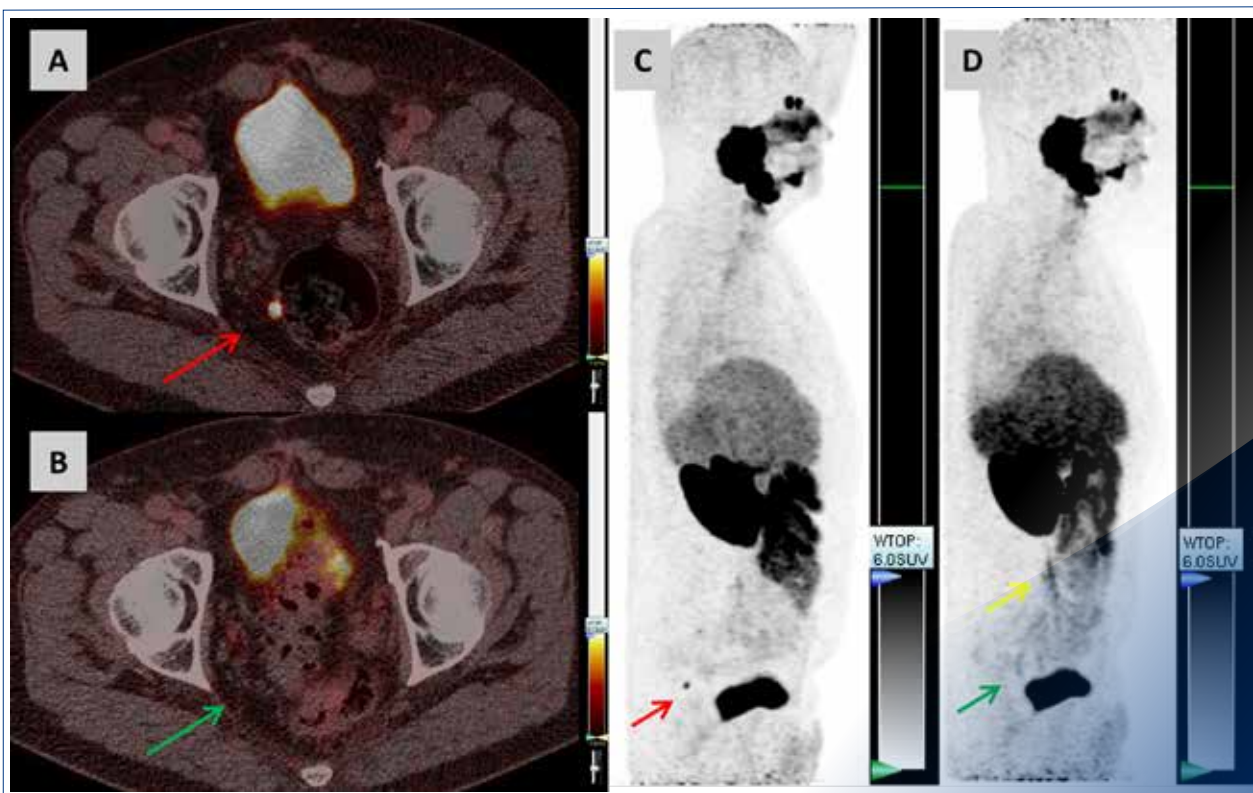


tijdschrift voor  
**NUCLEAIRE  
GENEESKUNDE**



**Inaugurele reden Sandra Heskamp en Charalampos Tsoumpas**

**Omgang met toevalsbevindingen bij [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT**

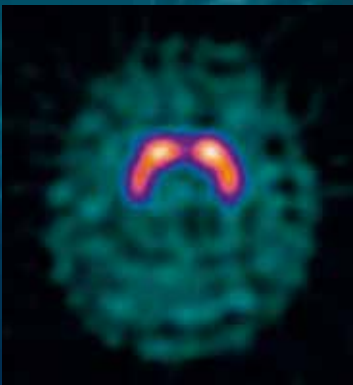
**Het nieuwe opleidingsplan ORANGE in de kijker**



GE HealthCare

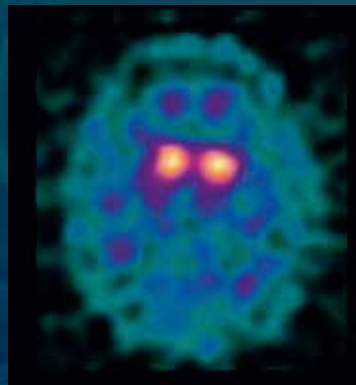
# DATA-POWERED DETECTION

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 met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, bijvoorbeeld patiënten met de eerste symptomen, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. - Als hulpmiddel bij volwassen patiënten bij het differentiëren van waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson.

**DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende 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 overgevoelighedsreacties 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 toegepaste 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 post-synaptische 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 (E) 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 5 maart 2021

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@ge.com](mailto:Benelux.PVcomplaint@ge.com) of Tel. (+31) 040 2991000.

© 2023 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)

03-2022 JB00183NL/OS THE NETHERLANDS

# INHOUD

## ORATIE

Op pad  
*S. Heskamp* 3014

## BESCHOUWING

Management of incidental findings on [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT  
*A.S. van der Post, J.A. Adam* 3016

## ORATIE

Tracing the path from health to disease - forwards and backwards  
*C. Tsoumpas* 3020

## INTERVIEW

Het nieuwe Opleidingsplan RAdiologie-Nucleaire GEneeskunde (ORANGE)  
*Interview met L. Pereira Arias-Bouda* 3024

## CURSUSEVALUATIE

EANM Focus meeting 5: Molecular Imaging and Theranostics in prostate cancer - the future begins today  
*L.W. van Golen, M.L. Donswijk, M.G.E.H. Lam, R.A.J.O. Dierckx, D.E. Oprea Lager* 3028

## PROEFSCHRIFTEN

PSMA theranostics in prostaatanker  
*B. Privé* 3030

PSMA liganden voor beeldvorming en therapie van prostaatanker  
*Y. Derks* 3033

## DIENST IN DE KIJKER

Nucleaire Geneeskunde Achterhoek - Slingeland Ziekenhuis en  
Streekziekenhuis Koningin Beatrix 3036

## UIT DE OUDE DOOS

Bloedcellabeling: weggevaagd door de wind? 3042

## CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3050

## Lichtpuntjes

Half februari bereikte ons het heuglijke nieuws dat de bouw van de Pallas-reactor door de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS) is goedgekeurd. Uiteraard is dit geen definitief 'ja' - er kan nog toch 30 maart beroep worden aangetekend en voor ingebruikname dient een nieuwe procedure te worden doorlopen - maar het begint er nu toch sterk op te lijken dat na jaren van wisselende berichtgeving, *the point of no return* is gepasseerd. Goed nieuws voor onze patiënten, voor de nucleaire geneeskunde in het algemeen, maar ook voor de rest van de wereld, daar Pallas zoals bekend een groot aandeel in de wereldwijde productie van medische isotopen zal consolideren.

Tegelijkertijd bouwt België in Mol, op nog geen 10 kilometer van de Nederlandse grens, gestaag verder aan MYRRHA: een deeltjesversneller-aangedreven onderzoeksreactor die ook medische isotopen zal produceren. Dit project dient in 2027 afgerond te zijn en zal de huidige BR2 reactor, nu goed voor 30% van de wereldproductie, vervangen.

Dan is er nog de bouw van de SHINE dependance in Veendam, waar vanaf 2026 op grote schaal medische isotopen gemaakt gaan worden. Het van oorsprong Amerikaanse bedrijf is voornemens een gedeelte van de Europese markt te gaan voorzien van onder andere molybdeen-99, jodium-131 en lutetium-177.

De combinatie van deze initiatieven zal hopelijk, over een jaar of tien een ongekende weelde en misschien zelfs keuzestress opleveren voor de nucleaire geneeskunde in Nederland. Blijkbaar is er na jaren van inzet door verschillende leden uit ons vakgebied voldoende gewicht in de schaal gelegd om de overheden te overtuigen van het nut en de noodzaak van de vrije beschikbaarheid van medische isotopen. En dat is noemenswaardig!

Hoewel besluitvorming rondom deze processen notoir stroperig en langdurig is, en bovenstaande al jaren geleden in gang is gezet, hebben de recente geopolitieke spanningen een klimaat gecreëerd waarin ook op het gebied van energievoorziening naar nucleaire technologie wordt gekeken. Met de provinciale statenverkiezingen voor de deur (op moment van schrijven), staat in menig verkiezingsprogramma de bouw van nieuwe kerncentrales als oplossing van klimaat- en energiecrises op de agenda. En dat is toch wel opmerkelijk, gezien de afkeer van dit fenomeen in de recente decennia. Laten we dat beschouwen als een 'silver lining' verschijnend vanachter de sombere berichtgeving die het afgelopen jaar de media heeft gedomineerd.

Een andere lichtpunt uit nucleaire hoek is dat wij sinds kort weer twee nieuwe hoogleraren hebben mogen verwelkomen. Professor Sandra Heskamp aanvaardde haar leerstoel op 17 november jl. in Nijmegen. Professor Harry Tsoumpas werd op 16 december in Groningen officieel geïnstalleerd. Aan beide oraties wordt aandacht besteed in deze editie van het TvNG. Daarnaast is er een bijdrage van collega Lenka Pereira Arias-Bouda over het nieuwe opleidingsplan ORANGE en een verslag van de meest recente EANM focus meeting in Sevilla. Voorts is er een artikel van Anne-Sophie van der Post en Judit Adam betreffende de afhandeling van toevalsbevindingen bij PET/CT en proefschriftsamenvattingen van Bastiaan Privé en Yvonne Derks. Tot slot een Dienst in de kijker aangaande de Achterhoekse ziekenhuizen en een mooie 'Uit de Oude Doos' over de bloedcellabeling. Al met al een diverse samenstelling.



Tot slot verwijzen wij nog even naar de volgende editie, van juni. Dit zal een themanummer zijn, onder kundige hoofdredactie van collega Marnix Lam, en betreft een update van de nucleaire therapie in brede zin. Wij danken hem alvast voor zijn inzet en vertrouwen op een state-of-the-art overzicht!

**Ben Bulten & Renato Valdés Olmos**

*Bijschrift coverfoto:*

[<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT vóór (A, C) en zes maanden na 9GBq [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA (B, D) in een patiënt met oligogemetastaseerd (para-rectale lymfeklier) prostaatkarcinoom (Rode pijl geeft een uitzaaiing aan en groene pijl een volledige respons. Gele pijl wijst op <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 in de urineleider). Het beeld komt uit de samenvatting van het proefschrift "PSMA theranostics in prostaatkanker" van Bastiaan Privé.



# Op pad

S. Heskamp



Samenvatting van de rede uitgesproken door prof. dr. Sandra Heskamp bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar "Nucleaire Beeldvorming en Therapie Immuno-oncologie" aan de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 17 november 2022.

Op donderdag 17 november 2023 heb ik mijn inaugurele rede uitgesproken "Op pad". Tijdens deze rede heb ik de toehoorders letterlijk meegenomen op reis. We zijn gestart bij de basis, wat is radioactieve straling? Om vervolgens de toepassingen van radioactiviteit in het medische vakgebied toe te lichten, en uiteindelijk mijn wetenschappelijke plannen uiteen te zetten.

## Radioactiviteit

Als ik over nucleaire geneeskunde praat, is vaak de eerste vraag, radioactiviteit is dat niet gevaarlijk? We kennen allemaal de voorbeelden uit het nieuws wanneer het mis gaat, bijvoorbeeld een kernramp of een vergiftiging met polonium-210. Maar radioactiviteit is van nature altijd in lage hoeveelheden aanwezig in onze omgeving. De twee belangrijkste bronnen zijn kosmische straling en bodemstraling. Deze hoeveelheid straling is dusdanig laag dat het geen directe gevolgen heeft voor onze gezondheid. In mijn onderzoek naar kanker maak ik geen gebruik van natuurlijke straling, maar van straling (radioisotopen) opgewekt in kernreactoren of deeltjesversnellers.

## Radionuclide beeldvorming

Voor toepassingen binnen de nucleaire geneeskunde worden radioisotopen gekoppeld aan een tracer, welke gezamenlijk de radiotracer vormen. Deze radiotracer is in staat om heel specifiek aan kankercellen te binden, en niet aan normale cellen. Na toediening via de bloedbaan gaat de radiotracer *op pad* door het lichaam en zal zich ophopen in de tumor, en niet in gezonde organen. Met behulp van beeldvorming kunnen we een driedimensionale afbeelding maken van het lichaam waarin we de verdeling van de radioactiviteit zien. Op deze manier kunnen we locatie van de tumor bepalen en afhankelijk van het type radiotracer, bepaalde kenmerken

van deze tumor meten. Bijvoorbeeld het glucose metabolisme, maar ook meer specifieke eigenschappen zoals de aanwezigheid van bepaalde afweercellen of stoffen die de werking van het immuunsysteem remmen. Deze informatie kunnen we gebruiken voor een betere diagnose en om een goed geïnformeerde keuze te maken welke behandeling de grootste kans van slagen heeft voor een patiënt met kanker. In mijn onderzoek richt ik mij met name op de ontwikkeling van nieuwe radiotracers die het afweersysteem in tumoren in beeld kunnen brengen met als doel:

1. Individuele patiënten: betere voorspelling of vroege monitoring van de respons op therapie
2. Geneesmiddelen onderzoek: nauwkeurige monitoring van de verdeling van nieuwe geneesmiddelen in het lichaam, zowel in tumoren als in normale weefsels
3. Fundamenteel onderzoek: beter begrip van de werking van immunotherapie en combinatie behandelingen

### Radionuclide therapie

Naast beeldvorming kunnen radiotracers ook gebruikt worden voor de behandeling van kanker door middel van radionuclide therapie. Hier wordt met name gebruik gemaakt van radioisotopen die alfa- of betastraling uitzenden. Dit type straling kan lokaal ernstige schade toebrengen aan het DNA van de kankercellen, waardoor deze uiteindelijk dood gaan. Naast deze lokale effecten kunnen ook systemische effecten optreden, zoals de activatie van een afweerrespons gericht tegen kankercellen. Helaas zijn zowel de directe effecten als de immunologische effecten van radionuclide therapie in veel patiënten onvoldoende om langdurige responses teweeg te brengen. Een manier om uitkomst van de behandeling te verbeteren is het

inzetten van combinatie therapieën, zoals radionuclidetherapie plus immunotherapie. Ons onderzoek in muismodellen laat zien dat deze combinatie behandeling tot langdurige anti-tumor responses kan leiden. Bovendien wordt de afweerreactie tegen kankercellen in het immunologisch geheugen van muizen opgeslagen. Deze preliminaire data in één enkel diermodel is veelbelovend. Maar tegelijkertijd is het belangrijk om ons te realiseren dat we kritisch moeten kijken naar de vertaalbaarheid van deze resultaten naar patiënten. We weten namelijk niet waarom deze specifieke tumor in deze muis zo uitzonderlijk goed reageert. Heeft dit te maken met het type radionuclide (alfa- versus betastraling, dose-rate), de tumor-geabsorbeerde dosis (dosimetrie) of met intrinsieke eigenschappen van de tumor zelf (immunogeniciteit, zuurstofgehalte, delingsnelheid)? De komende jaren zal mijn onderzoek zich dus richten op:

1. Fundamenteel onderzoek naar het werkingsmechanisme van radionuclide therapie, waarbij dosimetrie, radiobiologie en immunologie een centrale rol spelen
2. Kennis uit fundamenteel onderzoek als input gebruiken voor nieuwe klinische studies naar de effectiviteit en veiligheid van radionuclide therapie in combinatie met immunotherapie

### De wetenschap van de toekomst

Ondanks de eerste veelbelovende resultaten van radionuclide beeldvorming en therapie in de klinische praktijk, is er een groot gebrek aan fundamentele kennis over onze therapieën. Om deze kennishiaten te dichten is toekomstig fundamenteel onderzoek essentieel, waarbij we moeten samenwerken met experts buiten ons vakgebied, zoals

immunologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, chemici, fysici, etc. Ons vakgebied biedt unieke kansen om de verdeling van de therapie kwantitatief in beeld te brengen (dosimetrie) en te correleren aan biologische uitkomstmaten en de uitkomst voor de patiënt. Maar daarbij moeten we wel alle perspectieven meenemen. Wat is belangrijk voor de patiënt? Hoe werken we samen met het bedrijfsleven om ervoor te zorgen dat onze ontwikkelingen daadwerkelijk op grote schaal in de gezondheidszorg toegepast kunnen worden terwijl het tegelijkertijd betaalbaar blijft voor iedereen? En hoe enthousiasmeren we de jonge generatie onderzoekers en artsen en behouden we hen voor ons vakgebied? Dit vraagt om een multidisciplinaire aanpak waarin wij nucleair geneeskundige experts ook af en toe *van ons eigen pad af moeten stappen*, de samenwerking moeten zoeken met disciplines om ons heen, om uiteindelijk beter te begrijpen wat er nodig is om de volgende stap te zetten naar een betere behandeling voor de patiënt.

[sandra.heskamp@radboudumc.nl](mailto:sandra.heskamp@radboudumc.nl) ♦

# Management of incidental findings on [18F]FDG PET/CT

A.S. van der Post, MD; J.A. Adam, MD

Afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde Amsterdam UMC, locatie Universiteit van Amsterdam

## Clinical relevance

Incidental findings are a relevant part of routine clinical practice in reporting [18F]FDG PET/CT investigations. Knowledge and structured approach to these lesions is therefore essential. According to the Incidental Findings Committee of the American College of Radiology (ACR) 'An incidental finding is an incidentally discovered mass or lesion, detected by an imaging modality performed for an unrelated reason (1). As it is formulated in the aims and goals of the Incidental Findings Committee: risk of patients from additional imaging (radiation burden) and interventional procedures and costs created by incidental findings should be minimised (1). Incidental findings in general can cause delay in starting treatment, as confirmation or ruling out malignancy in suspicious incidental findings take time. If biopsy is indicated, first it needs to be scheduled and the histopathological investigation takes time as well. In the meantime, tumor spread can evolve, requiring more invasive treatment which may lead to an increase in mortality (2). In patients with a malignant head or neck squamous cell carcinoma for example, the hazard risk of mortality was increased 2,5 times when an incidental finding was reported (2). Therefore, a timely start and a minimised time-window of the diagnostic process in case of incidental findings should be pursued (2).

The incidence of incidental findings is different in a healthy population, in a population where [18F]FDG PET/CT is performed for a benign indication such as endocarditis, sarcoidosis or

vasculitis and in patients with a known malignancy.

With the current priority in reducing mortality due to cancer, screening is becoming more and more implemented (3). In China and Japan, screening studies in healthy populations showed malignant incidental findings in 0.7% up to 3.16% (4-6). Sensitivity appeared to be high (84-91%) in malignancies with high [18F]FDG uptake, such as lung, colon, rectum, thyroid and [18F]FDG positive breast malignancies. In detection of malignancies of the kidneys, prostate, bladder and stomach the sensitivity was low due to less intense or no [18F]FDG uptake (4-6).

In patients where [18F]FDG PET/CT is performed for a benign indication, such as sarcoidosis or tuberculosis, incidental malignant findings detection rate was 4%. In case of suspected infectious endocarditis it was 7.5% (7,8).

In patients with a known primary malignancy, where imaging is performed for staging or follow up, relevant incidental findings are reported from 1.2% up to 17%, dependent on the type of primary tumor (9-11). In patients suspected for

lung cancer, in 1.2% and 3% malignant and premalignant incidental findings were found (9). In case of head and neck tumors, incidentally lung cancer was found in 5% of the patients, mostly squamous cell carcinoma (9). In patients with oesophageal cancer, 17% had multiple single type tumors, 15.5% had two types of tumors and 1.5% had three types of tumors, with second and third primary tumors mostly located in the stomach, head and neck and colon (11). In case of [18F]FDG PET/CT investigations, incidental findings can be appreciated on the PET images, on the low dose or high dose CT images or both. Incidental findings can be visible or not visible on CT images and can change their appearance according to the phase of i.v. contrast enhancement (figure 1). Therefore it is essential to carefully and systematically study all parts of the PET/CT imaging, preferably starting with the CT investigation to prevent bias of the increased [18F]FDG uptake and satisfaction of search error (12). Previous imaging should be reviewed as well when available.

Based on our clinical practice and the literature, the following considerations

	[18F]FDG positive	[18F]FDG negative
CT abnormality	X	X
CT normal	X	☹

Figure 1. Incidental [18F]FDG PET/CT findings classified according to visualisation on PET, CT or both.



Preparation	Reporting
Get to know your patient	Is it disease related?
Knowledge of disease	Is it something else?
Knowledge of incidental findings	Malignant / Benign?
Not every cancer is [ <sup>18</sup> F]FDG positive and not every [ <sup>18</sup> F]FDG positive lesion is cancer	Artifact / Misalignment ?

Figure 2. Relevant factors for optimal interpretation and management of incidental findings on [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT

should be taken into account when incidental findings are seen on an [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT investigation (figure 2).

The clinical integrative approach was assessed in a study with 1727 patients, in which the question was how oncologists deal with incidental increased [<sup>18</sup>F]FDG uptake on [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT scans combined with low dose CT (13). Definition of incidental finding was a focal non-thyroidal [<sup>18</sup>F]FDG uptake considered unrelated to the evaluated malignancy by the reporting clinician. In 12% of the cases incidental findings were reported and 8% of those was proven to be malignant, which meant an incidental non-thyroidal cancer rate of 0.9%. The referring oncologist ordered active investigation in only 58% of these cases after placing the imaging finding in the clinical context. Interestingly, however not all incidental findings were confirmed, the incidence of secondary malignancy in the studied population was comparable to previous reports. This suggests that placing the incidental finding in the clinical context can aid the decision whether additional investigation should be performed. It has been shown that knowledge of the clinical information improves the radiology report and reporting time was not substantially increased by adding clinical information (14). It is very likely that knowledge of imaging and pathophysiological features of the

disease e.g. usual pattern of metastatic spread improves the quality of reporting as well, including incidental findings. Discussing the patient in a multidisciplinary tumor board aids interpretation of the imaging abnormalities as well (15).

Next to continuing education, reference papers and teaching websites can assist in gaining specific knowledge on incidental findings. In particular the paper of Pencharz et al. (16) and The Radiology Assistant on the Educational site of the Radiological Society of the Netherlands (17) are two excellent and concise sources.

In conclusion, incidental findings are relevant in reporting [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT investigations. Timely and accurate recognition of these lesions is essential as it prevents treatment delay, it can reduce mortality and increase workflow efficiency. Next to clinical background, knowledge of the pathophysiology and the most common incidental findings, [<sup>18</sup>F]FDG positive and negative features and artefacts, adequate support lines such as papers and online sources such as teaching websites are recommended. Peer experience is also an essential source to gain more knowledge on incidental findings, so do not hesitate to ask your colleagues when in doubt about an (incidental) finding. Discussing the patient at a multidisciplinary tumor board aids

interpretation of incidental findings as well.

[j.a.adam@amsterdamumc.nl](mailto:j.a.adam@amsterdamumc.nl) ♦

### References

1. ACR. Incidental Findings Committee Accessed 25-2-2023, 2023. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Incidental-Findings>
2. Schoonbeek RC, Bult FFS, Plaat BEC, et al. Incidental findings during the diagnostic work-up in the head and neck cancer pathway: Effects on treatment delay and survival. *Oral Oncol.* 2021;118:105350. doi:10.1016/j.oraloncology.2021.105350
3. Sengoku T, Matsumura K, Usami M, Takahashi Y, Nakayama T. Diagnostic accuracy of FDG-PET cancer screening in asymptomatic individuals: use of record linkage from the Osaka Cancer Registry. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:989-97. doi:10.1007/s10147-014-0666-6
4. Minamimoto R, Senda M, Jinnouchi S, et al. The current status of an FDG-PET cancer screening program in Japan, based on a 4-year (2006-2009) nationwide survey. *Ann Nucl Med.* 2013;27:46-57. doi:10.1007/s12149-012-0660-x
5. Anzai Y, Nishizawa S, Shinke T, Takesono S, Asai T, Okada H. Prospective Employer-Initiated Whole-Body Cancer Screening- Costs and Outcomes of a Cancer Screening Program in Japan. *J Am Coll Radiol.* 2021;18:140-147. doi:10.1016/j.jacr.2020.09.065
6. Ide M. Cancer screening with FDG-PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50:23-7
7. Huber H, Hodolic M, Stelzmuller I, et al. Malignant disease as an incidental finding at 18F-FDG-PET/CT scanning in patients with granulomatous lung disease. *Nucl Med Commun.* 2015;36:430-7. doi:10.1097/

- MNM.0000000000000274
8. Gouriet F, Tissot-Dupont H, Casalta JP, et al. FDG-PET/CT Incidental Detection of Cancer in Patients Investigated for Infective Endocarditis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:535. doi:10.3389/fmed.2020.00535
  9. Chopra A, Ford A, De Noronha R, Matthews S. Incidental findings on positron emission tomography/CT scans performed in the investigation of lung cancer. *Br J Radiol*. 2012;85:e229-37. doi:10.1259/bjr/60606623
  10. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Raina S, Rush BF, Jr., Dasmahapatra KS. Lung cancer in patients with head and neck cancer. Incidence and long-term survival. *Am J Surg*. 1987;154:434-8. doi:10.1016/0002-9610(89)90019-6
  11. Miyazaki T, Sohda M, Higuchi T, et al. Effectiveness of FDG-PET in screening of synchronous cancer of other organs in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res*. 2014;34:283-7
  12. Berbaum KS, Franken EA, Jr., Dorfman DD, et al. Satisfaction of search in diagnostic radiology. *Invest Radiol*. 1990;25:133-40. doi:10.1097/00004424-199002000-00006
  13. Wang G, Lau EW, Shakher R, et al. How do oncologists deal with incidental abnormalities on whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT? *Cancer*. 2007;109:117-24. doi:10.1002/cncr.22370
  14. Castillo C, Steffens T, Sim L, Caffery L. The effect of clinical information on radiology reporting: A systematic review. *J Med Radiat Sci*. 2021;68:60-74. doi:10.1002/jmrs.424
  15. Lesslie M, Parikh JR. Implementing a Multidisciplinary Tumor Board in the Community Practice Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2017;7doi:10.3390/diagnostics7040055
  16. Pencharz D, Nathan M, Wagner TL. Evidence-based management of incidental focal uptake of fluorodeoxyglucose on PET-CT. *Br J Radiol. Apr* 2018;91(1084):20170774. doi:10.1259/bjr.20170774
  17. Radiological Society of the Netherlands Accessed 25-2-2023, 2023. <https://radiologyassistant.nl/>

Adres Forellenweg 7, 4941 SJ Raamsdonksveer  
Telefoon 0162-729102  
E-mail info@pi-medical.nl  
Website www.pi-medical.nl

## SPECIALIST IN MEDICAL IMAGING

### High level service with a personal touch



PI Medical is your partner for products in the Medical Imaging departments.

From small syringe shields to automatic dispense systems for PET isotopes.

The term radiation has a special meaning for us.

We have products to measure it, shield it and dispense it.

We even have sealed sources for QC on PET-CT and SPECT-CT systems



Our focus is to provide service of a very high standard.

Thereby we chose high quality products.

Products that we believe in.

We are ISO certified and have qualified and trained service technicians for repairs and maintenance of our products.

Please visit our website and contact us if you are interested in one of our products.



 **PI medical**  
Partners in Imaging





# Tracing the path from health to disease - forwards and backwards

C. Tsoumpas



Rede uitgesproken door prof. dr. ir. Charalampos Tsoumpas bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar 'Quantification in Molecular Diagnostics and Radionuclide Therapy' aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 16 december 2022.

*Dear Members of the Board of the University, dear colleagues, friends, and family,*

All of us here today are made by molecules. And according to our genetic information we develop, survive, and inevitably die. This makes life a dynamic process during which our molecules experience a constant battle with nature. For whatever reason and at some point, the mechanism of this dynamic process will fail leading to a malfunction which origin can be traced all the way to a molecular level. Our immune system is the first defensive mechanism to make things right. But what do we do when this is not sufficient? We have evolved in such a way to care for each other, which has led to the development of healthcare. And with weapons our intelligence and knowledge we are fighting to reverse the disease mechanisms and identify optimal ways to alleviate pain and extend our survival in this molecular drama.

So, how can we reverse a disease state back to a healthy state? There are two interconnected answers: first we need to detect, or even predict disease at the earliest possible stage and then we need to identify a cure or how to delay the disease progression with relatively small side effects. Of course, there are plentiful profound scientific achievements that have led us where we are today.

In my lecture, I will concentrate on one technique which is an invaluable tool in early molecular diagnosis and therapy evaluation. This technique is Positron Emission Tomography, or PET scan.



But how does PET work? Since more than a century we can detect radiation consisting of high energy photons that can penetrate the human body. Furthermore, we have found ways to manipulate biologically relevant molecules which we can administer into humans and measure how their bodies respond to them. This is possible by using unstable atoms which decay with the emission of a positron. Positrons are antimatter electrons which do not exist in our universe naturally, but we can create them in the laboratory with appropriate nuclear reactions. I always find it astonishing that we can make use of exotic antimatter particles in medicine – it is exactly this that inspired me to commit myself on this scientific journey. But how do positrons make it possible to see the molecules of life? The unstable radioactive atoms are attached to specific molecules which are then called radiotracers, or simply, tracers. At some point the radioactive atoms will decay by emission of a positron which almost instantaneously will interact with an electron and disappear completely where their joint energy is converted into two photons. By measuring several of these photon pairs with a PET scanner we can identify what happens to these molecules in the human body with reasonably good accuracy, precision, and resolution.

Let me give you an example how this technique helps patients. If we give to a cancer patient a radioactive form of glucose, we are likely to see a lot of photons coming from cancer cells, thus detecting them. If the patient undergoes therapy and less photons are measured from these cells by the scanner, it will mean that it is likely that the therapy is working at a molecular level. And this is incredibly important for the patient because it allows us to adapt the treatment plan very swiftly. This powerful feedback that PET provides is now used in clinical practice daily to help save human lives

or at least extend their quality life by a significant margin.

But PET can be used to detect many more illnesses, such as atherosclerosis, infection, or inflammation where millions of people are suffering daily. PET can help in detecting them early, even in patients without relevant symptoms, at which stage their treatment could be more effective and therefore help the development of drugs that can stop or even reverse the disease progression. And it can also assist in one of the emerging health challenges of the 21<sup>st</sup> century, which is related to the development of appropriate drugs for patients who suffer from multiple conditions or diseases...

But PET imaging is currently underutilised and can provide even more valuable information. After this introduction, I will share my vision for my future research plans. PET is not merely a molecular imaging device, but I see it as a measurement device. What does it measure? Molecules and their concentration inside a living subject. And as by definition life is not a static process, PET can quantify how molecules travel inside our bodies. Therefore, it provides a direct way to measure the kinetics of biochemical reactions which has not been possible to quantify otherwise. My immediate goal is to enable dynamic imaging and kinetic analysis in clinical practice for a range of standard tracers like radioactive glucose, as well as very fast ones such as radioactive water, or very slow ones such as monoclonal antibodies labelled with radioactive Zirconium.

Specific issues need to be resolved in the coming years to achieve more accurate and precise quantitative information in patients. For example, patient motion during the scan can mean what we measure sometimes is incorrect – especially important if

we wish to perform kinetic analysis. Similarly, imaging smaller regions in the body will require the further improvement of the current scanners and their reconstruction algorithms. Furthermore, there are many positron-emitting atoms that are not in clinical use because they emit additional photons such as Iodine-124 and therefore produce relatively poor image quality. I hope with my research in quantitative image reconstruction to bring them back to the game because many of them can have a central role in the thriving area of radionuclide therapy.

But what else do we miss in quantitative medical imaging? As a Physicist, I find it incomplete to provide a measurement without a corresponding error estimate. Uncertainty quantification, a well-established field in Applied Mathematics, is so much missing from PET imaging and clinical decision making. Therefore, one of my areas of warm interest is how to provide meaningful error estimates to clinicians, and if this is not so practical, at least how to provide such information to intelligent computational software which could make practical use of it for a better overall clinical decision making.

A relevant research area which requires attention is the development of experimental tools for validating the accuracy and precision of PET quantification. Commonly, we make use of relatively simple objects filled in with tracers which we call phantoms. The impressive developments of the last two decades in microfluidics, in 3D printing and even bioprinting technologies could be utilised in the context of PET validation, where there is a lot of space to develop much more realistic phantoms which would not only mimic human anatomy but also human physiology – and then we could call them radioactive superphantoms.

Let me now touch a sensitive issue related to PET imaging. How many of you today would you be happy to receive a PET scan? Probably, many of you would feel scared because of the use of radioactive substances. Indeed, if there was not such a barrier, PET could be used more often to scan patients, or also healthy volunteers either for screening, or for fundamental biological questions and as part of the development of new and more effective drugs with less side effects. But how many of you would not be surprised if I tell you that some of the new PET scanners permit such a low dose scan equivalent to what one receives during an intercontinental flight? In my research, I wish to investigate how to lower the dose for a range of tracers, such that the technique is practically considered non-radioactive. I envision that we will soon be able to scan even young healthy volunteers or pregnant women much more easily. Furthermore, under my academic role, I aim to educate medical doctors, scientists, and the public not to fear the tiny amounts of radiation that we use, known also as radiophobia.

Once we reduce the radioactive dose from one tracer, it will become much easier to scan many tracers in each patient. The next exciting topic for my research will be to develop methods that will allow imaging two or more tracers simultaneously with similar accuracy and precision as if they were scanned separately. This is what I call PET 2.0. Why this can be very useful? Imagine for example that we have one tracer like radioactive glucose which identifies cancerous cells and another tracer directly related to a very expensive treatment of cancer which however works only to a percentage of patients. Simultaneous imaging will allow to evaluate pixel by pixel the potential performance of such drug and swiftly decide how to proceed with the treatment. In addition, the use of multiple tracers can be very helpful in understanding the potential crosstalk of different conditions such as cancer and cardiovascular diseases.

And here I will touch upon a strength that recent developments of total body PET imaging have brought. Medicine has traditionally specialised in different organs, e.g., the brain, or the heart and

still we have a lot to learn about various disorders. But do you know that all of us here today are "atoms"? Atom in Greek means person because a person is not divisible. Does not it make more sense to study the human as one indivisible system - as one atom? I am now involved in exciting projects with my colleagues on quantification of crosstalk of different organs, for example, the gut and the brain or the heart and the brain axes. Studying the human connectome may help towards the better understanding of disorders, such as Parkinson's, depression, and many others.

The principle of PET imaging can have additional important roles in healthcare. It can be used to guide not only molecular-based therapies but also direct interventions. One such example is radiation delivered therapy that is used to directly target and destroy molecules. PET could be used for optimisation of proton therapy in real time to help eliminate cancerous cells more accurately. Or in future, PET tracers could be used to guide real-time robotic surgery, something we currently do mainly with optical imaging. However, the PET scanners for such interventions need to be redesigned, which leads to complicated image reconstruction problems. The scanners in these examples will have big gaps and the current algorithms simply don't work. Furthermore, even if we find a solution to this problem, the images need to be reconstructed within a few seconds to allow accurate real-time feedback and makes it even a harder and exciting problem, which I wish to solve.

So far, I placed my passion, PET imaging, at the forefront of this lecture, however, it would be a remiss not to mention that there are a lot to gain by working in synergy with other imaging techniques as well as the genetic data or even habitual data, such as dietary, exercise, sleep, and lifestyle. The



College van professoren aanwezig bij de dubbeloratie van Rozemarijn Vliegthart (links voor op de foto) en Harry Tsoumpas (rechts voor op de foto).



Aankondiging van de oratie van Harry Tsoumpas door laudator prof. Adriaan Lammertsma.

integration of big data in combination with the use of intelligent software will surely maximise the healthcare outcomes and could bring a quantum leap in digital medicine. This is an area I wish to explore in the future.

As much as I believe that PET provides great opportunities, we should fully acknowledge some key limitations if we wish to take it to the next stage.

The crucial limiting factors relate to the costs and logistical issues that take to setup and maintain a properly functioning nuclear medicine department with the necessary facilities. Establishing good manufacturing practices in nuclear medicine and ensuring radiation protection requires a lot of resources. The high overall costs and the very tight regulations endanger making PET imaging and the advantages it brings in terms of early diagnosis and therapy optimisation, a technique only for countries or citizens who could afford it. One of our global challenges is the

reduction of costs for entertaining the exciting benefits by all humans. Development of more efficient and cheaper PET scanners, as well as radiochemistry and radiopharmacy facilities are areas where academia and industry can play a dramatic role. We, as scientists, need to put particular emphasis on how PET can become less expensive without degrading its performance. For this reason, I am creating an international and interdisciplinary network of scientists to work on this challenge.

Perhaps however, the most expensive aspect of PET is associated with the development and clinical translation of the next generation of tracers for specific diseases. Even after several years of thorough validation of a tracer first in animals and then in humans, the rate of new molecules brought into the clinic is disappointingly low and how can we ameliorate this is still a big question and challenge. I envisage in the coming years to work more closely

with chemists and other scientists to identify new ways of redefining radiochemistry of the 21st century. For example, we have lately seen the design of alien proteins by Artificial Intelligence. Can we make use of such ideas to develop the radiotracers of the future?

Today, I shared my research vision in quantitative molecular diagnostics and therapy assessment. This vision will be collectively shaped by my academic department, the faculty, and the university. Inevitably, any research priorities will follow the Netherlands and the European Union agendas in our ultra-fast changing world. But whatever the journey of extending the scientific boundaries of molecular imaging will be, it will not be a lonely one. As in the past, it will be a joint endeavour with my colleagues and collaborators, both in academia and industry without whom so many innovations would not have taken place – and to whom all I am truly grateful. And of course, I am deeply thankful to my colleagues in the Nuclear Medicine department for their trust and for giving the opportunity to join them on this fascinating journey. My future achievements will be shared by all of them.

Ladies and Gentlemen, I am convinced that PET imaging remains the most sensitive method to measure molecules inside our bodies and trace their pathways from health to disease – forwards and backwards. Thus, it has a lot more to offer for detecting and understanding disease processes and optimising precision medicine.

Αγαπημένοι μου, σας ευχαριστώ για όλα!

Ik heb gezegd.

[c.tsoumpas@umcg.nl](mailto:c.tsoumpas@umcg.nl) ♦

# Het nieuwe Opleidingsplan RAdiologie-Nucleaire GEneeskunde (ORANGE)



Het is inmiddels zeven jaar geleden dat de fusie van de opleidingen nucleaire geneeskunde en radiologie heeft plaatsgevonden. Op 7 december 2022 heeft het College Geneeskundige Specialismen het besluit houdende de nieuwe opleidings- en erkenningseisen voor het medische specialisme radiologie gepubliceerd. In hetzelfde document wordt samen met het intrekken van het besluit radiologie van 11 februari 2015, het opleidingsregister nucleaire geneeskunde opgeheven. Het gezamenlijk Concilium van de

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR) en de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) heeft de eerste zes jaar van de gefuseerde opleiding gemonitord en geëvalueerd. Dit heeft geresulteerd in het nieuwe Opleidingsplan RAdiologie-Nucleaire GEneeskunde (ORANGE). Nucleair geneeskundige en hoofdopleider radiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) **dr. Lenka Pereira Arias-Bouda** is als lid van de Werkgroep Landelijk Opleidingsplan 2.0 nauw betrokken geweest bij de totstandkoming van ORANGE. Ze beantwoordt hier de vragen van de redactie van het TvNG.



## ***In het algemeen, welke zijn de belangrijke inhoudelijke verschillen tussen het opleidingsplan van 2015 en ORANGE?***

In het nieuwe opleidingsplan is input verwerkt van verschillende gremia zoals de Raad Opleiding van de Federatie, de NVvR en NVNG, de klankbordgroep van de NVNG en de verschillende enquêtes die uitgezet zijn onder aiossen (artsen in opleiding tot specialist) en (differentiatie) opleiders n.a.v. CORONA. Geen simpele klus, maar ik denk dat we er in geslaagd zijn met deze input een toekomstbestendig opleidingsplan neer te zetten.

Een belangrijke aanpassing betreft het loslaten van tijdkaders. Conform de visie van de Federatie wordt er competentiegericht opgeleid. Dus de individuele ontwikkeling en het behalen van de vereiste competenties is in de praktijk leidend en niet zozeer de tijd die aan een opleidingsonderdeel gespendeerd wordt. Daarnaast biedt ORANGE meer flexibiliteit en keuzemogelijkheden, mede door het loslaten van de artificiële knip tussen de common-trunk fase en differentiatiefase: de basisradiologie loopt nu als een longitudinale leerlijn door de hele

## ***ORANGE wordt gezien als het opleidingsplan Radiologie 2023.***

***ORANGE is echter de afkorting van Opleidingsplan RAdiologie-Nucleaire GEneeskunde.***

## ***Hoe moeten wij dit zien?***

***Als een opleidingsplan van de differentiatie? Of als een opleidingsplan over de hele breedte van de radiologie?***

ORANGE is het nieuwe opleidingsplan radiologie dat de hele breedte van de radiologie omvat. De nucleaire geneeskunde is hier nu nóg meer in verweven. Met ORANGE wordt een robuuste basis gelegd voor álle deelgebieden, inclusief de nucleaire geneeskunde. In de praktijk kun je als instelling nu niet meer een opleiding bieden waarin de (basis)

nucleaire geneeskunde ontbreekt, dit in tegenstelling tot CORONA. De opleidingsgroep bestaat dan ook altijd uit zowel radiologen als nucleair geneeskundigen, met als doel een verdergaande integratie tussen radiologen en nucleair geneeskundigen op opleidingsgebied. Behalve in de basis en de differentiatie Nucleaire geneeskunde & Moleculaire Radiologie (NG&MR) is de nucleaire geneeskunde ook een belangrijk opleidingsonderdeel binnen de differentiaties abdomen-, cardiothoracale-, muskuloskeletale- en nu ook de mammariadiologie. Dus al met al doet de titel 'ORANGE' zeker recht aan de inhoud van de gehele opleiding.



opleiding heen en het is mogelijk om reeds eerder met een differentiatie te beginnen. ORANGE sluit voorts goed aan bij de visie van de NVvR en NVNG doordat de te behalen competenties binnen de vier ABCD rollen (Innovator, Behandelaar, Consultant en Diagnosticus) verweven zijn in de EPA's (Entrustable Professional Activities, de aan te leren beroepsactiviteiten). Daarbij is de EPA-structuur herzien en sluit nu veel beter aan bij de praktijk. 'Last but not least': de differentiatie NG&MR heeft als één van de weinige differentiaties nog wél een vast voorgeschreven duur behouden en is verlengd van 18 maanden naar 24 maanden, dit om weer de aansluiting te kunnen vinden bij Europa.

***Eén van de kritieken op het common-trunk gedeelte van het plan van 2015 was té veel vakken en té korte stages. Wordt in ORANGE dit aspect althans voor de nucleaire geneeskunde anders?***

Het is belangrijk om tijdens de opleiding een robuuste basis te leggen voor alle deelgebieden. Zoals gezegd kan de aios zich in ORANGE gedurende de hele opleidingsperiode blijven bekwaamen in de basiscompetenties en moet deze ook zien te onderhouden. Gezien de beperkte opleidingsduur (nog steeds 'maar' vijf jaar), is er kritisch gekeken welke basiscompetenties iedere aios aan het eind van de opleiding minimaal zou moeten beheersen; binnen de deelgebieden zijn deze competenties cq bekwaamheidsniveau 's dan ook aangepast. Voor de basis nucleaire geneeskunde gold reeds een aangepast eind-bekwaamheidsniveau. Overigens duurt de basis *minimaal drie jaar* en is het afhankelijk van de ontwikkeling van de individuele aios of deze meer of minder tijd nodig heeft om de eindcompetenties te halen. Wat betreft de invulling: het opleidingsplan biedt slechts de kaders waarbinnen de lokale opleidingen

zelf invulling kunnen geven aan hun opleiding. Dus hoe je het lokaal vormgeeft, daar heb je zelf veel vrijheid in. Je kunt als opleider/opleidingsgroep zelf bepalen hoelang specifieke stages gaan duren, met bijvoorbeeld (deels) nog een vast schema of volledig gepersonaliseerd. De werkgroep werkt momenteel aan het opstellen van een zogenaamd kwaliteitsleidraad, dat handvatten geeft voor de te bereiken leerdoelen. Hóe je daar komt, bepaal je lokaal en regionaal voor een groot deel zelf.

***In ORANGE wordt de "knip" van common-trunk - differentiatie losgelaten zodat de aios desgewenst eerder aan een differentiatie kan beginnen. Hoe vertaal je dat in de praktijk?***

Theoretisch zou de aios reeds heel vroeg een differentiatie kunnen kiezen en starten. In de praktijk zullen de meeste aiossen de keuze op z'n vroegst ergens in het tweede jaar maken, aangezien er allereerst een brede basiskennis moet worden opgedaan in de radiologie, enerzijds om toe te werken naar het zelfstandig draaien van diensten en anderzijds om een weloverwogen keuze te kunnen maken voor één of meerdere differentiaties. Dus de eerste anderhalf jaar van de opleiding zal in de praktijk waarschijnlijk niet veel veranderen. Het verdere vervolg van de opleiding zal echter veel meer individueel bepaald zijn. Een aios die zich snel ontwikkelt zal meer ruimte hebben om zich te verdiepen in desgewenst meer dan één differentiatie, terwijl de aios die meer tijd nodig heeft om de basiscompetenties onder de knie te krijgen minder tijd overhoudt voor verdieping. De aios krijgt meer regie over de eigen opleiding en stelt zijn/haar opleidingsprogramma samen in samenspraak met de opleider. Het eerder starten met verdieping is met name gunstig voor diegene die kiest voor een lange differentiatie zoals de nucleaire geneeskunde, of

meer dan één differentiatie wil doen. Zeker indien de aios de differentiatie NG&MR wil volgen zal deze reeds bij voorkeur vóór het einde van het tweede jaar hiermee moeten starten. De differentiatie duurt namelijk 24 maanden exclusief ANW (Avond-, Nacht- en Weekendzorg) diensten. Er van uitgaande dat een aios vanaf het tweede jaar van de opleiding 25% van zijn/haar tijd besteedt aan diensten, betekent dit in de praktijk dat de differentiatie hierdoor uitgesmeerd wordt over ca 2,7 jaar (32 maanden). Daarnaast wil je tussendoor ook nog je (niet-acute) basis radiologie competenties kunnen onderhouden.

***Het doen van avond-, nacht en weekenddiensten werd soms als een storende factor gezien tijdens de stage nucleaire geneeskunde van de common-trunk. Wordt dit in ORANGE geoptimaliseerd?***

Zoals eerder gezegd biedt het opleidingsplan slechts de kaders waarbinnen je lokaal de radiologie opleiding vorm kunt geven. Dus je hebt als opleider/opleidingsgroep zelf de keuze om de basis EPA NG&MR eerder in de opleiding aan te bieden (voordat de aios start met diensten draaien) of om tijdens deze stage de aios niet in te delen voor diensten. Aangezien er geen stageduur meer wordt voorgeschreven kun je ook de stageduur verlengen. Hoe je het ook vormgeeft, het belangrijkste is dat de leerdoelen worden behaald; de kwaliteitsleidraad zal hier mede handvatten voor bieden.

***Van de kant van de EANM werden niet alleen vraagtekens geplaatst maar ook bezwaar gemaakt tegen de duur van de differentiatie nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie. Met een minimum van twee jaar nucleaire geneeskunde wordt in ORANGE deze differentiatie genivelleerd naar de Europese eisen?***

Er is een grote verbetering gemaakt

in ORANGE door de duur van de differentiatie NG&MR te verlengen van achttien maanden inclusief diensten (=veertien maanden exclusief diensten, uitgaande van 20% dienst) naar 24 maanden exclusief diensten, wat significant meer exposure betekent aan de nucleaire geneeskunde. Als we kijken naar het Europese curriculum dan zien we dat de minimum tijdsbesteding volgens dit curriculum drie jaar is. Echter, als internist, chirurg of bijvoorbeeld radioloog krijg je een jaar korting en kun je je registreren als nucleair geneeskundige na twee jaar nucleaire geneeskunde opleiding. Daarmee schuurt ons curriculum wel heel erg tegen de Europese eisen aan. Daarnaast is het zo dat er in het Nederlandse curriculum naast het landelijke differentiaten onderwijs dat ten tijde van de verdieping geboden wordt, ook reeds binnen de basis een gedegen onderwijsprogramma bestaat voor alle deelgebieden, inclusief de nucleaire geneeskunde, aangevuld met het verplichte stralingsonderwijs (IRS-cursus). Deze tijdsinvestering moet nog opgeteld worden bij de 24 maanden differentiatie. Al met al ben ik van mening dat we met ORANGE een kwalitatief goede opleiding bieden die weinig onderdoet voor het Europese curriculum. We zullen hierover in gesprek moeten gaan met de EANM om samen tot een consensus te komen. Het einddoel: gelijkwaardigheid tussen nucleair radiologen en nucleair geneeskundigen. Behalve het inhoudelijke aspect is het bezwaar uit Europa ook gericht op de structuur van de opleiding: men heeft er moeite mee dat in Nederland de nucleaire geneeskunde als een subspecialisatie gezien wordt van de radiologie, terwijl in Europa juist gepleit wordt voor behoud van autonomie en zichtbaarheid. Hier zullen we als beroepsvereniging aandacht aan moeten besteden,

onder andere door middel van het bijhouden van een register van nucleair geneeskundigen en nucleair radiologen en kwaliteitsborging middels herregistraties. Dit is een belangrijk thema in het recentelijk opgestelde beleidsplan 2023-2027 van de NVNG.

***In de zogenaamde ABCD-rollen worden thema's door de FMS (Federatie Medische Specialisten) bepaald zoals leiderschap, technologische innovaties en doelmatigheid opgenomen. Wordt dat individueel of in de groep bedoeld?***

Het uitgangspunt is de strategische visie van de NVvR en NVNG op de (nucleair) radioloog van de toekomst: hierin staan de vier rollen van de radioloog centraal: Alnnovator, Behandelaar, Consultant en Diagnosticus (ABCD) die op zich weer aansluiten bij de door de KNMG gedefinieerde rollen van de arts 2040. Het opleidingsplan sluit hier naadloos op aan, door deze vier rollen expliciet onderdeel te maken van de opleiding. De aios zal moeten laten zien dat hij/zij deze rollen binnen de verschillende deelgebieden en verschillende contexten beheerst, waarbij onderscheid gemaakt wordt in basiscompetenties die iedereen moet beheersen en individuele profilering bijvoorbeeld op het gebied van leiderschap of zorginnovatie/artificial intelligence op basis van individuele belangstelling.

***De EPA's vormen de bouwstenen van de opleiding en beschrijven beroepsactiviteiten rondom ziektebeelden binnen een deelgebied in plaats van verrichtingen. Betekent dit dat aspecten als indicatiestelling, protocollering, risico's, beeldinterpretatie en conclusie een voorname rol zullen spelen?***

In principe maakten de bovengenoemde aspecten reeds deel

uit van de CORONA EPA's, dat is nu niet anders. Door de herstructurering van de EPA's en de benoeming van de rollen die betrekking hebben op een specifieke EPA wordt inzichtelijk gemaakt welke competenties een aios zich binnen de betreffende EPA eigen moet maken en waar hij/zij op beoordeeld wordt. Zo valt bijvoorbeeld protocollering onder de rol van Alnnovator, indicatiestelling onder de rol Consultant en beeldinterpretatie onder de rol van Diagnosticus.

***Zullen het cursorisch onderwijs en de aangekoppelde toetsing veranderen in ORANGE?***

De structuur van het onderwijs verandert niet. Het basisonderwijs (regionaal cursorisch onderwijs) blijft een driejarig programma van onderwijs modules, waarbij de toetsstof in de voortgangstoets (VGT) aan de orde komt. Wel is het zo dat de leerstof onder de loep wordt genomen aangezien deze moet aansluiten bij de (soms aangepaste) basis-EPA's binnen ORANGE. De cursus stralingshygiëne inclusief examinering verandert niet. Het landelijke differentiaten onderwijs (LDO) vindt plaats in de tweede helft van de opleiding, waarbij de aios maximaal acht LDO dagen kan volgen. Het programma is per differentiatie zodanig aangepast dat de aios ook in geval van cumulatieve differentiaties het LDO programma van alle differentiaties kan volgen.

***Zijn er nieuwe eisen aan de opleidingsinstellingen? Is er ruimte voor nieuwe instellingen?***

De eisen voor opleidingsinstellingen/ opleidingsgroepen zijn versoepeld. Het Specifiek Besluit Radiologie sluit nu beter aan bij het nieuwe Kaderbesluit van de RGS en de nieuwe wijze van visiteren: niet meer 'afvinken' van gestelde eisen, maar uitgaan van vertrouwen en 'laat maar zien dat je doet wat je zegt'. Daarbij

kunnen alle opleidingsziekenhuizen in ORANGE nu ook de basis NG&MR verzorgen en vormen radiologen, nucleair radiologen en nucleair geneeskundigen samen één opleidingsgroep. Er wordt toegewerkt naar regionaal opleiden, dus het hebben van een regionaal opleidingsplan is noodzakelijk; als je bijvoorbeeld een onderdeel niet (geheel) kan bieden, dan moet duidelijk zijn waar de aios in de regio het onderdeel wel kan volgen. Indien je de differentiatie NG&MR wil bieden, dan dient óf de opleider óf de plaatsvervangend opleider een nucleair geneeskundige / nucleair radioloog te zijn; indien je deze differentiatie niet biedt is deze verplichting er niet. Je kan dan eventueel wel erkend worden voor een stage binnen het deelgebied van maximaal vier maanden. Wat betreft de vraag of er ruimte is voor nieuwe instellingen: het Concilium acht het niet wenselijk om het aantal opleidingen radiologie verder uit te breiden. Dit heeft te maken met de afname van het aantal instromende arts-assistenten in de afgelopen jaren; tezamen met een groei in opleidingsklinieken zou dit leiden tot een ongewenste verdunning van het aantal aiossen per opleidingsinstelling, wat de kwaliteit van de individuele opleidingen niet ten goede komt. Als je binnen één of meer deelgebieden iets aanvullends te bieden hebt wat elders in de regio niet geboden wordt, dan kun je erkenning voor een stage aanvragen voor dat specifieke onderdeel. Goed overleg met de regionale partners is hierbij essentieel.

***In de toelichting van het besluit wordt de nucleair radioloog gelijkgesteld met een nucleair geneeskundige, maar het begrip nucleair radioloog geldt daarmee echter uitdrukkelijk niet als wettelijk erkende specialistentitel. Hoe zal zich dit in de praktijk vertalen? Wordt in de vacatures voortaan alleen naar een radioloog gevraagd?***

Het klopt dat een nucleair radioloog bij RGS geregistreerd wordt als 'radioloog'. Dit is echter niet anders dan bij andere specialismen zoals de Interne geneeskunde en Chirurgie, waarbij de internist-oncoloog, internist-endocrinoloog of vaatchirurg bij RGS geregistreerd wordt als respectievelijk internist of chirurg. Het verschil is dat deze subspecialismen zelf de registratie en herregistratie van hun subspecialisten bijhouden en regelen. In analogie hierop wil de NVNG de registratie en herregistratie van nucleair radiologen in eigen hand gaan nemen. Alhoewel niet geheel vergelijkbaar (in de zin van juridische geldigheid) denk ik dat in vacatures dan wel gevraagd kan worden naar een radioloog met specialisatie nucleaire radiologie, waarbij de betreffende kandidaat dan ook daadwerkelijk aan kan tonen deze expertise te bezitten en te onderhouden.

***Sinds kort bent u hoofdopleider radiologie in het LUMC? Zijn er andere centra waar een nucleair geneeskundige als opleider fungeert?***

Ik ben inderdaad sinds januari van dit jaar hoofdopleider radiologie van het LUMC. Ik ben zeker niet

de enige nucleair geneeskundige hoofdopleider; meerdere collega's bekleden deze functie of hebben deze inmiddels bekleed in zowel academische als niet-academische opleidingsklinieken. Het is mooi om deze functie te mogen uitoefenen en leiding te mogen geven aan ruim twintig aiossen. De afgelopen jaren heb ik als plaatsvervangend opleider verschillende opleiderstaken op me genomen en heb veel geleerd van mijn collega Alexandr Srámek (radioloog, destijds hoofdopleider). Op deze manier ben ik in het opleiderschap gegroeid. Het is belangrijk om niet alleen oog te hebben voor het nucleair geneeskundige opleidingsonderdeel, je bent als opleider tenslotte (eind)verantwoordelijk voor alle opleidingsonderdelen. De uitdagingen zijn groot, zeker in Leiden, waar de instroom van aiossen afneemt. Daar komt nog een nieuwe uitdaging bij, namelijk de implementatie van ORANGE. Het bieden van een flexibele, regionale, op het individu afgestemde opleiding is mooi, echter nog best lastig te realiseren in een grote opleidingskliniek. Ik wil als laatste graag nog kwijt dat ik het ontzettend fijn vind om met mijn collega's binnen het Concilium samen te werken: radioloog of nucleair geneeskundige, eenieder is gemotiveerd en wil er een mooie gezamenlijke opleiding van maken. Daar krijg ik energie van. Met ORANGE zijn we goed op weg, maar mijn missie is pas geslaagd als dat ook gezien wordt in Europa. ♦

# EANM Focus meeting 5: Molecular Imaging and Theranostics in prostate cancer - the future begins today

L.W. van Golen, MD, PhD<sup>1</sup>; M.L. Donswijk, MD<sup>1</sup>; Prof. M.G.E.H. Lam, MD, PhD<sup>2</sup>;  
Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD<sup>3</sup>; D.E. Oprea Lager, MD, PhD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam, <sup>2</sup>Universitair Medisch Centrum Utrecht, <sup>3</sup>Universitair Medisch Centrum Groningen, <sup>4</sup>Universitair Medisch Centrum Amsterdam.

## General

The EANM Focus meeting 5 on (molecular) imaging and (radionuclide) therapy for prostate carcinoma was held 2-4 February 2023 in Sevilla, Spain. The two chairs of this European event were Dutch nuclear medicine physicians: Rudi Dierckx (UMC Groningen; current EANM president) and Daniela Oprea-Lager (Amsterdam UMC; member of EANM Oncology and Theranostics committee). In addition, Dutch faculty included Igle de Jong (UMCG), Sandra Heskamp (Radboud MC), Marnix Lam

(UMCU) and Derya Yakar (UMCG/AVL). The meeting was attended by 300 participants from 34 different countries, covering four continents (i.e., Europe, North America, Africa and Australia).

## Overview

EANM focus meetings are meant to provide guidance on nuclear medicine topics, where evidence is weak or lacking. They are based on overview presentations, live interactions of participants and consensus debates with panel experts and faculty

members.

Prior to the Focus 5 meeting, an international multidisciplinary team of experts in prostate cancer, consisting of 29 specialists, had received thematic topics and relevant literature. The experts, who also completed two rounds of a modified e-Delphi questionnaire, were represented by medical oncologists, radiation oncologists, urologists, radiologists, (pre)clinical scientists and nuclear medicine physicians. State-of-the-art theranostic approaches in hormone naive,



Participants from the Netherlands at the EANM Focus Meeting, Sevilla 2023.



hormone sensitive and castration resistant prostate cancer were presented. Internationally recognised expert speakers like Oliver Sartor (New Orleans US, ALSYMPCA and VISION trials), Louise Emmett (Sydney Australia, TheraP and LUPIN trials), Karim Fizazi (Paris Saclay in Villejuif France, Latitude, ARAMIS, PEACE-1 trials) and Bertrand Tombal (UC Louvain Belgium, STOPCAP, PREVAIL trials) gave inspiring presentations. Lectures were followed by plenary discussions and consensus sessions. Statements on different aspects of prostate theranostics were developed. Faculty voted anonymously on a nine-point scale and median scores described agreement and consensus. Statements that had not reached consensus were presented during the meeting and were open to debate. A consensus article, including all topics

discussed, is currently in preparation, to guide practice and assist all colleagues working in the field. The meeting has been accredited by the EACCME® with 15 European CME credits.

**Evaluation**

The Transavia airlines 7AM Wednesday 1st of February flight delivered 90% of all Dutch nuclear medicine physicians and returned them home Saturday noon, after excellent presentations by Sandra Heskamp and Marnix Lam, but just before an exciting presentation by Louise Emmett. She showed data on [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA therapy and how to use PSMA PET/CT, FDG PET/CT and post-therapy SPECT/CT scans. Ten Australian centers worked together to collect a treasure of data - Emmett was congratulated for setting the example for the rest of the world to follow.

The meeting held in the wonderful environment of sunny Seville closed with a delicious farewell lunch. The only critical comment that could be made is that the multidisciplinary aspect was suboptimal - 70% of participants being nuclear medicine physicians. So next time, EANM is aiming to highly promote the event and to invite a joint committee including other medical societies and colleagues from the tumor board to actively participate in this meeting, as a multidisciplinary team.

**Conclusion**

Prostate cancer theranostics is one of the most dynamic fields of medicine, requiring a multidisciplinary effort, for the benefit of our patients. Be aware, the future has begun!

[la.v.golen@nki.nl](mailto:la.v.golen@nki.nl) ♦



# PSMA theranostics in prostaatkanker



**Bastiaan Privé, MD, PhD**

September 2, 2022  
Radboud Universiteit

*Promotores:*

Prof. J. Nagarajah, MD, PhD  
Prof. S. Heskamp, PhD  
Prof. M. Gotthardt, MD, PhD  
N. Mehra, MD, PhD

Gezien de hoge mortaliteit en morbiditeit is er een noodzaak om de diagnostiek en de behandeling van prostaatkanker verder te verbeteren. Bij deze ziekte kan gebruik worden gemaakt van prostaat specifiek membraan antigeen (PSMA), een enzym dat selectief en in hoge mate tot over-expressie wordt gebracht door prostaatkanker. Radioactief gelabelde PSMA liganden (bijv. [<sup>18</sup>F]PSMA-1007) kunnen worden gebruikt om prostaatkanker (uitzaaiingen) zichtbaar te maken door middel van positron emissie tomografie (PET). Naast PSMA beeldvorming, is PSMA radioligand therapie met [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA (een PSMA tracer gelabeld met een beta straler) een veelbelovende nieuwe behandeling voor prostaatkankerpatiënten. Het doel van dit proefschrift was om

PSMA beeldvorming en PSMA therapie in nieuwe prostaatkanker stadia te onderzoeken. Tevens had dit proefschrift als doel om de kennis van deze nieuwe behandeling te vergroten.

## Prostaat diagnostiek middel [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT

In dit proefschrift werd de werkzaamheid van de [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET scan geëvalueerd in een studie van 53 patiënten met recent gediagnosticeerd prostaatkanker. Er werd in deze studie gekeken hoe effectief de [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET scan lokaal en gemetastaseerd prostaatkanker visualiseert. De resultaten van de PET scan werden retrospectief vergeleken met de uitkomsten van de multi-parametric magnetic resonance imaging (mpMRI) met histopathologie als gouden standaard. De data suggereerde dat een combinatie van de prostaat mpMRI en [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET de stadiëring van primair prostaatkanker patiënten kan verbeteren en aanvullende informatie oplevert wat betreft tumorgroei buiten het prostaatkapsel. Wij zagen ook dat [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 maar weinig in de urine werd opgenomen, wat de evaluatie van tumoren in de buurt van de blaas ten goede kwam. Wij concludeerden dat [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 hierdoor met name nuttig is voor de diagnostiek naar het lokale prostaatscarcinoom. Om de bevindingen van de vorige studie te evalueren met betere kwaliteit data, werd een prospectieve studie geïnitieerd. In deze studie werden 75 patiënten met de verdenking op prostaatkanker (bijvoorbeeld op basis van verhoogde bloed PSA waarden) geïncludeerd. Zij kregen een [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET/CT naast de prostaat mpMRI en voor de eventuele prostaatbipten. Het

doel van deze studie was om de toegevoegde waarde van de [<sup>18</sup>F]PSMA-1007 PET scan te beoordelen naast de prostaat mpMRI voor de detectie van gelokaliseerd prostaatscarcinoom. In dit proefschrift werd de interim-analyse beschreven van 61 patiënten die reeds in deze studie geïncludeerd werden en beide scans ondergingen. Hierbij werd een goede sensitiviteit en specificiteit waargenomen van de PSMA-PET met respectievelijk 94% en 69%, voor het detecteren van klinisch significant prostaatscarcinoom. Het leek er tevens op dat de PSMA-PET kan helpen indien de radioloog op basis van de mpMRI twijfelt of er prostaatscarcinoom aanwezig was (PIRADS 3).

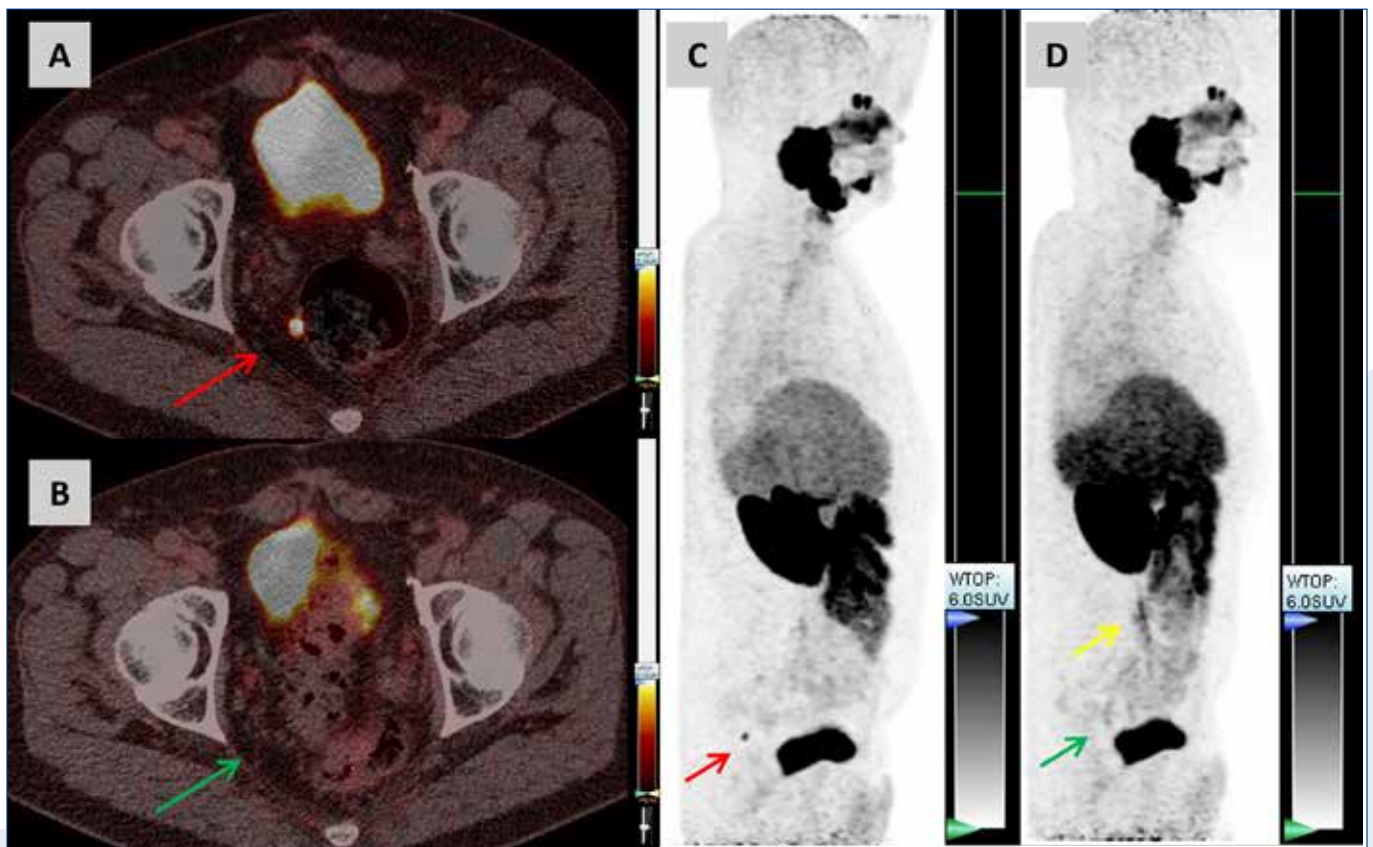
## PSMA radioligand therapie in prostaatkanker

Naast de studies die betrekking hadden op PSMA beeldvorming, bevatte deze thesis met name werk over PSMA radioligand therapie. Zo presenteerden we de resultaten van een pilotstudie van [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 in tien snel progressieve hormoongevoelige prostaatkankerpatiënten met laag ziektevolume. Alle tien de patiënten kregen zonder complicaties twee cycli [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 toegediend. Er werden gedurende de behandeling geen therapie-gerelateerde hooggradige bijwerkingen waargenomen. Volgens de berekende dosimetrie werd de drempeldosis voor straling gerelateerde toxiciteit van de risico-organen (speekselklier, nieren en beenmerg) niet overschreden. Alle tien de patiënten vertoonden veranderde PSA kinetiek, konden hun vervolg therapie uitstellen en behielden hun kwaliteit van leven. De helft van de patiënten vertoonden een PSA daling van meer dan 50%. Eén patiënt had

een volledige respons op PSMA-PET beeldvorming tot aan het einde van het onderzoek. Twee anderen hadden slechts minimale restziekte. Op basis van deze resultaten concludeerden we dat [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 een veilige behandelingsmodaliteit lijkt en mogelijk effectief is bij patiënten met hormoongevoelige prostaatkanker met een laag gemetastaseerd ziektevolume. Deze positieve studie uitkomsten hebben geleid tot het initiëren van een vervolgstudie. Vervolgens werd de volledige dosimetrie van deze studie beschreven. Zo was de geabsorbeerde doses [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 in: tumorlaesies  $3,25 \pm$

$3,19 \text{ Gy/GBq}$ , speekselklieren  $0,39 \pm 0,17 \text{ Gy/GBq}$ , nieren  $0,49 \pm 0,11 \text{ Gy/GBq}$ , lever  $0,09 \pm 0,01 \text{ Gy/GBq}$  en beenmerg  $0,017 \pm 0,008 \text{ Gy/GBq}$  in de hormoongevoelige setting met laag ziektevolume. Er werd hiermee aangetoond dat het "tumor-sink-effect" van [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 bij laag ziekte volume minder relevant lijkt dan verwacht, de tumor-tot-orgaanverhouding van de geabsorbeerde dosis hoog was en de tumoropname correleert met de PSA in het bloed ( $p = 0,047$ ). Daarmee vonden we dat de tumor dosimetrie gecorreleerd kon worden met de klinische uitkomst. Op basis van deze uitkomsten hebben we geconcludeerd

dat aanvullende behandelingscycli veilig zijn en mogelijk kunnen leiden tot een betere tumorrespons. Ondanks het groeiend aantal publicaties over [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA radioligand therapie, blijft de patiënten selectie lastig waardoor 40-60% van de prostaatkankerpatiënten niet (of slecht) reageert op [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 of [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-I&T. Er is hierdoor een behoefte om de selectie van patiënten te verbeteren, zeker indien [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA toegepast gaat worden in vroegere ziektestadia (bijvoorbeeld hormoongevoelige prostaatkanker). Zodoende beschreven we een nieuwe radiochemie van PSMA-617 en



Figuur 2. PSMA-PET vóór en zes maanden na 9GBq <sup>177</sup>Lu-PSMA van een patient met oligogemetastaseerd hormoon gevoelig prostaatkarcinoom die hiervoor eerder alleen een prostatectomie onderging. (A) Axiaal beeld en MIP (C) van de baseline [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT toont een 10 mm para-rectale lymfeklier PSMA-PET positief (SUVmax 11,5). Na zes maanden is de klier verdwenen en heeft hij een volledige respons (B) en (D). Na meer dan vier jaar is de patient nog niet gestart met hormonale therapie. Wel loopt de PSA langzaam op (huidig PSA 1,6). Een rode pijl geeft een uitzaaiing aan en een groene pijl een volledige respons. De gele pijl wijst op [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 in de urineleider.

PSMA-I&T met de positron-emitter  $^{89}\text{Zr}$ , die hoge resolutie PET beeldvorming tot zeven dagen na injectie mogelijk maakt. Met  $^{89}\text{Zr}$  Zr-PSMA-617 en  $^{89}\text{Zr}$ Zr-PSMA-I&T kon de biodistributie van deze PSMA-tracers dagenlang bestudeerd worden in een muizenstudie. Dit maakte een nauwkeurige pre-therapeutische dosisbeoordeling van  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617 en  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-I&T mogelijk. Tevens toonden we de eerste  $^{89}\text{Zr}$ Zr-PSMA-617 beelden van een patiënt. Er wordt momenteel een patiëntenstudie gepland om deze nieuwe tracers verder te onderzoeken. Het proefschrift bevatte ook een studie die probeerde te verklaren waarom sommige patiënten wel reageren op PSMA radioligand therapie en anderen niet. Eerdere studies hebben laten zien dat patiënten met een defect in homologous recombination van de tumor beter reageren op  $^{223}\text{Ra}$  radionuclidetherapie. Er werd in deze thesis een cohort van 40 patiënten beschreven die PSMA radioligand therapie ondergingen en tumor DNA analyse hadden van 40 DNA-damage repair genen (bijv. BRCA1, BRCA2, ATM). De studie vergeleek de progressievrije overleving en de

totale overleving na PSMA radioligand therapie voor patiënten met en zonder mutaties in deze genen. We konden onze hypothese dat patiënten met een defect in tumor homologous recombination beter reageren op PSMA-radioligandtherapie in dit cohort niet bevestigen. Met andere woorden, er werd geen verschil waargenomen tussen patiënten met een mutatie in tumor DNA-damage repair en patiënten met een wild-type DNA-damage repair. Desondanks zijn wij van mening dat verdere analyse nodig is aangezien deze studie bestond uit een klein en heterogeen cohort, dat waarschijnlijk de resultaten heeft beïnvloed. In dit manuscript adviseerden wij collega onderzoekers tevens rekening te houden met meer factoren die waarschijnlijk invloed hebben op het effect van PSMA radioligand therapie, zoals dosimetrie, immuunrespons, cell-regulatory pathways, enz. Als laatste werd het onderzoeksprotocol van de "Bullseye" studie beschreven: een gerandomiseerde multicenter fase II-studie die werd gestart na de veelbelovende hierboven genoemde resultaten in deze oligo-

gemetastaseerde patiëntenpopulatie. Deze prospectieve studie is een korte-termijn perspectief waar wij momenteel staan met  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA als metastase(n) gerichte therapie in prostaatkarcinoom met laag ziektevolume.

## Conclusie

De onderzoeken van dit proefschrift hebben de deur geopend voor nieuwe diagnostische en therapeutische strategieën voor prostaatkanker patiënten. Zo lijkt  $^{18}\text{F}$  PSMA-1007 een voordeel te hebben om de status localis van de prostaat te beoordelen aangezien deze tracer de beeldvorming van de blaas en prostaat ten goede komt. Daarnaast werden in dit proefschrift studies beschreven van  $^{177}\text{Lu}$ Lu-PSMA-617 in hormoongevoelig prostaatkarcinoom met laag ziektevolume. Hiermee lijkt succesvol uitstel mogelijk van de volgende therapie lijn. Daarnaast werd in dit proefschrift onderzoek gedaan om de patiënten selectie voor PSMA radioligand therapie te verbeteren.

[bastiaan.prive@radboudumc.nl](mailto:bastiaan.prive@radboudumc.nl) ♦



# PSMA-liganden voor beeldvorming en therapie van prostaatkanker



**Yvonne Derks, PhD**

September 8, 2022 (cum laude)  
Radboud Universiteit

*Promotores:*

Prof. S. Heskamp, PhD  
M. Rijkema, PhD  
D. Löwik, PhD  
S. Lütje, PhD, MD

## De chirurgische behandeling van prostaatkanker

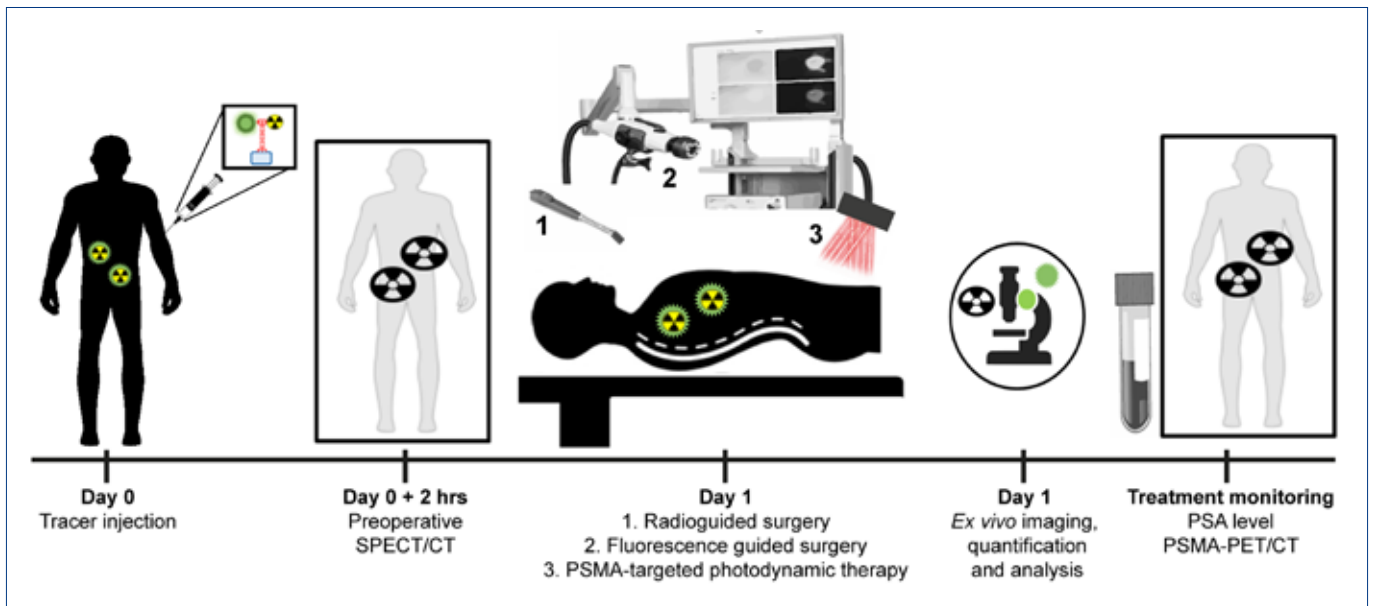
Prostaatkanker is de meest gediagnosticeerde kankersoort bij mannen. Ondanks recente verbeteringen op het gebied van beeldvorming en therapie veroorzaakt prostaatkanker nog steeds een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Radicale prostatectomie, de chirurgische verwijdering van de prostaat, is vaak de eerste behandelingslijn voor patiënten met prostaatkanker. Helaas kent de chirurgische behandeling van prostaatkanker twee grote uitdagingen. Ten eerste resulteert het verwijderen van de volledige prostaatklier weliswaar in een complete resectie van de

primaire tumor, maar dit leidt vaak tot zenuwbeschadiging met als gevolg invaliderende bijwerkingen (bijvoorbeeld incontinentie). Chirurgen bevinden zich daarom vaak op het spreekwoordelijke snijvlak tussen volledige oncologische resectie en zenuwsparende operaties met een maximale kans op een goed functioneel resultaat, maar een grotere kans op positieve resectiemarges (het achterblijven van tumorweefsel). Ten tweede blijft de volledige verwijdering van alle verdachte lymfeklieren, die tijdens de preoperatieve beeldvorming (PSMA-PET/CT) zijn opgespoord, moeilijk door factoren zoals de herpositionering van de patiënt en het laparoscopisch zicht tijdens de operatie.

Beide hierboven beschreven chirurgische uitdagingen benadrukken de behoefte aan nieuwe technieken die de detectie en visualisatie van al het tumorweefsel tijdens de operatie kunnen verbeteren. Voorbeelden hiervan zijn fluorescente en/of radionuclide beeldvorming. Bovendien moeten adjuvante therapieën worden ontwikkeld om niet-resecteerbare tumorresten te behandelen. Een uitstekend doelwit voor beeldvorming en therapie van prostaatkanker is het prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA). PSMA komt tot overexpressie in bijna alle primaire prostaatkanker tumoren, alsook in tumorpositieve lymfeklieren en verre metastasen. In dit proefschrift beschrijven we daarom de ontwikkeling van dubbel-gelabelde PSMA-bindende liganden, geschikt voor intra-operatieve fluorescente beeldvorming, radionuclide detectie en fotodynamische therapie in prostaatkanker patiënten (figuur 1).

## Dubbel-gelabelde PSMA liganden voor multimodale beeldvorming en therapie van prostaatkanker

Als eerste beschrijven we in dit proefschrift de synthese en karakterisering van twaalf dubbel-gelabelde PSMA-liganden voor intra-operatieve beeldvorming en fotodynamische therapie. Deze liganden vertoonden hoge affiniteit voor PSMA in prostaatkanker cellen en PSMA-specifieke tumor opname in muismodellen. Interessant is dat we door de systematische, stapsgewijze ontwikkeling van de liganden konden aantonen dat de toevoeging van negatieve ladingen en de conjugatie van het fluorofoor (IRDye700DX) de tumor opname en de farmacokinetiek van de liganden verbetert. Bovendien zagen wij PSMA-specifieke opname van de liganden in biopten van prostaatkanker patiënten, afgenomen na radicale prostatectomie, waarmee de eerste stap werd gezet naar klinische translatie van dergelijke liganden. Daarna onderzochten we het PSMA-gerichte fotodynamische therapie (PSMA-tPDT) potentieel van ons tot dusver best presterende ligand, genaamd PSMA-N064. PSMA-gerichte PDT effecten op de prostaatkanker cellen zijn licht- en ligand dosisafhankelijk. Behandeling van muizen met PSMA-gerichte fotodynamische therapie leidde tot een significante vertraging in tumorgroei en een verlengde overleving. Verder zagen we dat PDT op vers prostaatkankerweefsel van patiënten leidde tot verhoogde celdood specifiek in de PSMA-positieve tumor cellen, wat opnieuw een belangrijke brug slaat naar klinische toepassing voor PSMA-tPDT met deze liganden.



Figuur 1. Schematische weergave intra-operatieve radionuclide detectie, fluorescente beeldvorming en fotodynamische therapie met behulp van dubbel-gelabelde PSMA liganden.

Vervolgens werden drie nieuwe PSMA-liganden ontwikkeld gebaseerd op een geoptimaliseerde linker structuur die precies past in PSMA. Vergeleken met de eerste generatie liganden (bv. PSMA-N064) leidde het gebruik van deze nieuwe linker tot een significante verhoging van de tumor opname in onze muismodellen. Bovendien vertoonden de nieuwe liganden een zeer hoge PSMA-affiniteit en tumoropname, die vergelijkbaar of zelfs hoger was dan die van PSMA-liganden momenteel gebruikt in de kliniek. Omdat we de grote potentie van de nieuwe liganden zagen hebben we een octrooi aangevraagd op de PSMA-liganden met de nieuwe linker, met PSMA-N02 als belangrijkste ('lead') compound. Bovendien werd voor klinische translatie de GMP-productie van PSMA-N02 opgestart. Tenslotte werden op klikchemie gebaseerde PSMA-liganden gesynthetiseerd en gekarakteriseerd. Het gebruik van klikchemie in onze liganden biedt de mogelijkheid tot een veelzijdige en gemakkelijke conjugatie van verschillende

radionucliden en/of fluorescerende stoffen. De vier ontwikkelde liganden bestaan uit onze nieuwe linker, een chelator voor radionuclide labeling ( $^{99m}\text{Tc}$  of  $^{111}\text{In}$ ) en de fluorescerende kleurstof IRDye800CW. IRDye800CW werd aan het ligand gekoppeld via klik- of 'normale' NHS-gebaseerde chemie. In deze studie toonden we opnieuw PSMA-specifieke binding en een goede tumor opname aan van de op klikchemie gebaseerde PSMA-liganden. Belangrijk is dat we geen grote verschillen vonden tussen de liganden met en zonder klikchemie, wat betekent dat het veelzijdige klikchemie platform kan worden ingebouwd zonder dat het een negatieve invloed heeft op de farmacokinetiek en tumor opname van de zeer kleine liganden.

### Als de initiële behandeling faalt; radioligandtherapie van gemetastaseerde prostaatkanker

Ondanks verbeteringen in de primaire behandeling van prostaatkanker komen prostaatkanker recidieven nog veelvuldig voor. De prognose

voor patiënten met terugkerende gemetastaseerde kanker is slecht, vooral wanneer de tumoren buiten het bekkengebied zijn uitgezaaid. Meerdere systemische behandelingen voor gemetastaseerde prostaatkanker worden door de urologen toegepast, waaronder hormonale en chemotherapie. Een nieuwe en veelbelovende therapeutische optie voor gemetastaseerde patiënten is PSMA-gerichte radioligand therapie (PSMA-RLT).

In het huidige proefschrift beschrijven we een nieuwe strategie om de PSMA-liganden die al gebruikt worden voor PSMA-RLT (PSMA-617 en PSMA-I&T) radioactief te labelen met het langlevende radionuclide zirkonium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ,  $T_{1/2}$  3.4 dagen). Vergeleken met conventionele  $^{68}\text{Ga}$ - of  $^{18}\text{F}$ -gelabelde liganden geeft PET/CT beeldvorming met  $^{89}\text{Zr}$ -gelabelde PSMA liganden de mogelijkheid tot beeldvorming op een later tijdstip (48 uur na injectie) én pre-therapeutische dosimetrie voor PSMA-RLT. We vonden geen grote verschillen in de tumor opname en dosimetrie van [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-PSMA- liganden vergeleken

met die van de overeenkomstige therapeutische [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-liganden in ons preklinisch muismodel. Bovendien hebben wij, met het oog op een verdere klinische ontwikkeling, [ $^{89}\text{Zr}$ ]Zr-PSMA-617 PET/CT beeldvorming uitgevoerd bij een eerste prostaatkanker patiënt. Naast prostaatkanker is recent PSMA-expressie gevonden in het tumor vaatbed (neovasculatuur) van meerdere andere kankertypes. Daarom presenteren we in dit proefschrift een uitgebreid literatuuroverzicht en discussie over PSMA-beeldvorming en radioligand therapie voor andere type tumoren. Hoewel er heterogeniteit is in PSMA-expressie en tracer opname, is er een subset van patiënten met gevorderde speekselklierkanker, glioblastoom, schildklierkanker, hepatocellulair carcinoom en heldercellig niercelcarcinoom die voldoende PSMA-PET/CT tracer opname in de tumor laten zien. Deze patiënten zouden mogelijk baat kunnen hebben bij PSMA-RLT.

### **Korte conclusie**

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en synthese van vele PSMA-gerichte liganden die kunnen helpen bij PSMA-specifieke beeldvorming en therapie van prostaatkanker. We ontwikkelden liganden die variëren in hun linker samenstelling, gelabeld kunnen worden met verschillende radionucliden en geconjugeerd zijn

aan een fluorofoor. Deze liganden vertoonden een uitstekende PSMA-specificiteit, affiniteit en internalisatie in prostaatkanker cellen. Ook werd een hoge tumoropname van deze liganden waargenomen in muismodellen. Als volgende stap naar de kliniek werd de PSMA-specifieke beeldvorming en fotodynamische therapie getest op humaan prostaatkankerweefsel. Deze experimenten toonden de PSMA-specifieke opname en therapie-effecten aan in de beoogde patiëntenpopulatie.

### **Toekomst**

In de toekomst zouden de in dit proefschrift ontwikkelde liganden de beeldgeleide operatietechnieken voor prostaatkankerpatiënten aanzienlijk kunnen verbeteren en intra-operatieve fotodynamische behandeling mogelijk maken. Bovendien zou de  $^{89}\text{Zr}$ -labeling die in dit proefschrift wordt gepresenteerd essentieel kunnen zijn voor prostaat kanker beeldvorming op een laat tijdstip en voor pre-therapeutische dosimetrie bij gemetastaseerde PCa patiënten die PSMA-RLT ondergaan. Al met al hebben we in dit proefschrift PSMA-tracers ontwikkeld, deze van molecuul tot mens uitgebreid getest en streven we nu naar klinische implementatie van de liganden in prostaatkanker patiënten.

*yvonne.derks@radboudumc.nl* ♦

# Nucleaire Geneeskunde Achterhoek - Slingeland Ziekenhuis en Streekziekenhuis Koningin Beatrix

*Bijna 150 jaar Achterhoekse fusies en defusie*

Nucleaire Geneeskunde Achterhoek (NGA) is een gefuseerde vakgroep van twee nucleair geneeskundigen op twee afdelingen Nucleaire Geneeskunde in respectievelijk het Slingeland Ziekenhuis Doetinchem (SZ) en het Streekziekenhuis Koningin Beatrix Winterswijk (SKB).

## Geschiedenis van de ziekenhuizen

### **Slingeland Ziekenhuis Doetinchem**

Dr. J. Bardet, sinds 1892 gemeentelijk geneesheer in Doetinchem, richtte in 1898 de 'Vereeniging voor Ziekenverpleging te Doetinchem Stad' op. Doelstelling van deze vereniging was het inrichten van een huis te Doetinchem voor een verpleegster ten behoeve van zieken die niet thuis konden worden verzorgd. In 1905 bouwde de vereniging een echt ziekenhuisje aan de Varsveldseweg, waaraan twee verpleegsters verbonden waren. Dit was het begin van het Algemeene ziekenhuis, later het Wilhelmina Ziekenhuis. In de jaren '20 van de vorige eeuw werd een Rooms-Katholiek ziekenhuisje met wijkverpleging ingericht in de villa 'Djoekoe Mentjek'. In september 1923 werd dit pand overgedragen aan de zusters van de Congregatie van St. Jozef te Amersfoort. Dit was het begin van het St. Jozef ziekenhuis. Vanaf 1971 kwam een regelmatig overleg op gang over toekomstige samenwerking en fusie van de beide Doetinchemse ziekenhuizen. In 1973 werd de stichting Bestuursraad Samenwerkende Doetinchemse Ziekenhuizen ingesteld, dit was echter voornamelijk een gespreksplatform voor de zelfstandig functionerende

ziekenhuisbesturen. Daar kwam al snel verandering in toen als vervolg de stichting 'Samenwerkende Doetinchemse Ziekenhuizen' werd opgericht op 1 januari 1976. Aanvankelijk bleef het personeel werkzaam op de twee locaties van de beide ziekenhuizen, maar waren de specialismen over de locaties verdeeld. In 1987 legde de Doetinchemse burgemeester op het terrein van het Wilhelmina ziekenhuis aan de Kruisbergseweg de eerste steen voor de nieuwbouw van een gemeenschappelijke huisvesting. Het huidige Slingeland ziekenhuis kwam in de herfst van 1990 gereed en werd in het voorjaar van 1991 officieel geopend.

### **Streekziekenhuis Koningin Beatrix Winterswijk**

In 1874 opende het eerste ziekenhuis in Winterswijk de deuren, in reactie op de 'Wet op voorziening tegen besmettelijke ziekten', welke in 1872 landelijk werd aangenomen en elke gemeente verplichtte een ruimte voor verpleging van besmettelijke zieken in te richten. Enkele jaren later werd het Gasthuis van de diaconie van de Nederlands-Hervormde kerk opgericht en verving dit de functie van het eerstgenoemde ziekenhuis. In 1926 werd dit op zijn beurt vervangen door oprichting van het Algemeene ziekenhuis, terwijl een tweede ziekenhuis ook in 1926 werd opgericht onder Rooms-Katholieke signatuur, het Sint-Elisabeth ziekenhuis.



St. Jozef ziekenhuis Doetinchem, bron Erfgoedcentrum Achterhoek en Liemers.



Vanaf 1967 werd meer en meer samenwerking gezocht tussen beide huizen en de ziekenhuizen in Groenlo (St. Vincentius) en Lichtenvoorde (St. Bonifatius). In 1984 mondde dit uit in een fusie van deze vier huizen tot het SKB, waarbij een nieuw ziekenhuis aan de westrand van Winterswijk verrees.

### **Recente historie en toekomst**

Vanuit beide huidige huizen werd vanaf 2015 de intentie uitgesproken tot fusie van SZ en SKB tot één organisatie. De bestaande banden werden aangehaald en verder geformaliseerd, waarna er vanaf 1 januari 2017 een bestuurlijke fusie werd aangegaan onder de naam Santiz. Dit bleek geen lang leven beschoren en na een turbulente periode gingen beide huizen weer afzonderlijk verder per 1 januari 2021. In het SZ is inmiddels veel tijd gestoken in een nieuwbouwtraject, waarbij het nieuwe ziekenhuis aan de A18 in 2027 opgeleverd zal gaan worden. SKB is voornemens het huidige gebouw in de komende decennia verder toekomstbestendig te maken door verbouw.

### **Geschiedenis van de afdelingen Nucleaire Geneeskunde**

#### **SZ**

Het St. Jozef ziekenhuis kocht in 1973 een Picker recto-lineaire scanner aan, maar kreeg de vergunning niet rond, waardoor deze in het Wilhelmina ziekenhuis werd geplaatst. Deze recto-lineaire scanner met collimatoren had een lampje dat knipperde als een fietsenlamp en een plotter die veel decibels produceerde door een hamertje die de plots maakte. Wim Rouw startte als laborant vanuit de radiotherapie, na het volgen van de niveau-3 cursus, met het scannen. Hierbij werden met name afbeeldingen van de schildklier vervaardigd, later werden vaker leverscans en hersenscans (vraagstelling: hersendood?)



Wilhelmina ziekenhuis Doetinchem, bron SERC.nl.



St. Elisabeth Ziekenhuis Winterswijk, bron oudwinterswijk.nl.



Hoofdingang van het huidige Slingeland ziekenhuis, bron SZ.

uitgevoerd. De onderzoeken werden door een radioloog (Dr. Pameijer) verslagen. In radiofarmacie werd voorzien vanuit het in vitro-lab, onder toezicht van een klinisch-chemicus. In 1978 versterkte Leo Harmsen het team als tweede laborant. Begin 80-er jaren kwam de eerste gammacamera van Searle Ifov met microdot afdruktoestel, de scintiview camera. De nadruk kwam toen meer te liggen op de skeletscans.

Rondom de eeuwwisseling kwamen de myocardscintigrafieën in opkomst, eerst als planair non-gated onderzoek en later als SPECT-onderzoek. In 2010 nam Wouter van der Bruggen als eerste nucleair geneeskundige het stokje over van radioloog Jan Rombouts. Enkele jaren daarvoor was vanwege strengere regelgeving en navenante kostentoeename het besluit genomen om de radiofarmacie uit te besteden aan GE-Healthcare in Zwolle.

### SKB

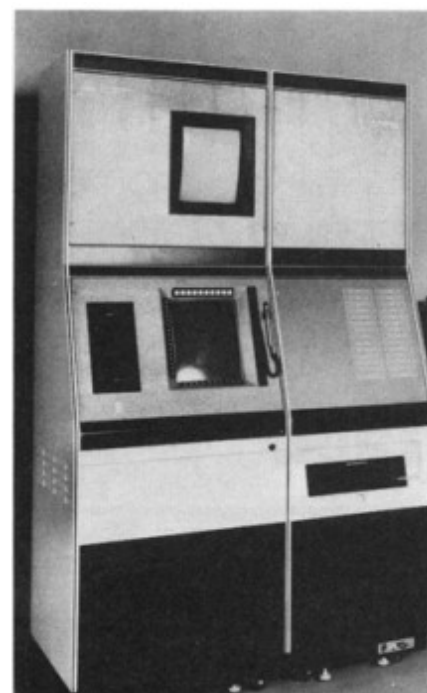
In 1971 werd een vergunning om met radioactieve stoffen te mogen werken, verleend aan dr. T.J. Penders als stralingsdeskundige, oorspronkelijk een klinisch chemicus. Er werd gestart met twee in-vitro testen (T4 en T3-uptake) en de schillingtest als in-vivo onderzoek. In de 70-er jaren werd het in-vitro arsenaal verder uitgebreid met o.a. TSH, vitamine B-12 en foliumzuur. Er was ook een aantal testen waarbij gewerkt werd met tritium, zoals digoxine, cortisol, oestriol en testosteron. Hiervoor was een  $\beta$ -counter nodig. Na een paar jaar werd voor in-vivo onderzoek een tweedehands scanner (Baird Atomic) aangeschaft. Deze scanner ging regel voor regel over de patiënt en de gemeten gammastralen werden omgevormd tot een fotografisch plaatje (volgens een blokjes patroon). De allereerste scan was een hersenscan met  $^{99m}$ -technetium en werd beoordeeld door de klinisch chemicus en de radioloog tezamen. In 1976 volgde op het isoptopenlab



Hoofdingang van het huidige Streekiekenhuis Koningin Beatrix, bron SKB.

de aanschaf van de eerste Picker gammacamera. Er was in die tijd een nauwe samenwerking met Sazinon in Hogeveen, waar een nucleair geneeskundige (van der Ent) werd gecontracteerd om een gedeelte van de verslaglegging te verzorgen. Aanvankelijk werden de beelden verzonden via de post, maar later konden deze worden doorgezonden via een telefoonverbinding met camera. Een enkele keer reisde de nucleair geneeskundige naar Winterswijk voor een bespreking van de scans met de radiologen en diverse aanvragers (als MDO avant la lettre). Aan de Picker camera werd rond 1980 een Technicare computer gekoppeld. Dit opende de weg naar de uitvoering van dynamische studies, hetgeen werd beschouwd als een grote stap voorwaarts. In het nieuw gebouwde SKB (1984) werd de Picker camera vervangen door de ZLC van Siemens.

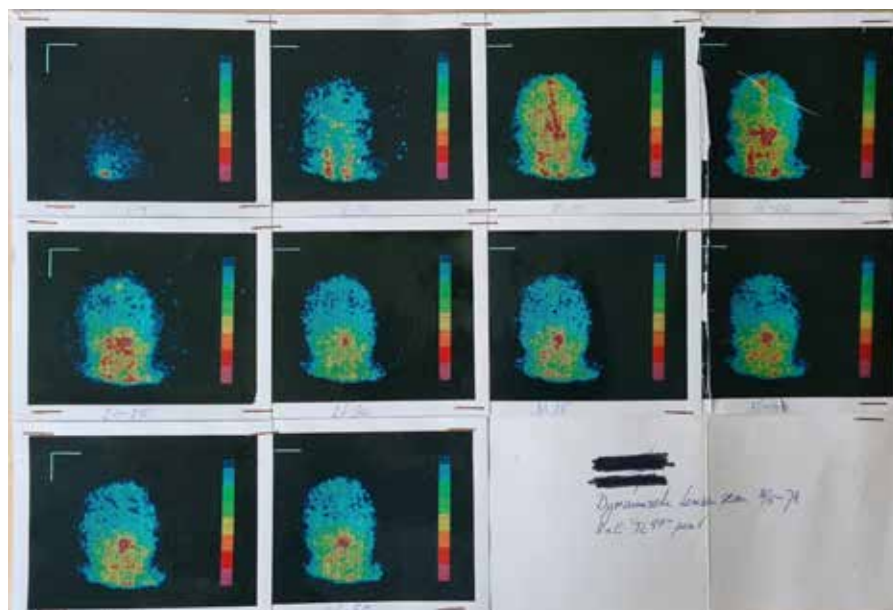
In 1994 werd de gammacamera vervangen door de eerste SPECT, de Diacam van Siemens. Dankzij DICOM was er een mogelijkheid om volledig digitaal te gaan werken, maar de beoordelaars waren destijds nog te gehecht aan de lichtkast en het groot



Scintiview met microdot van Searle. Met dank aan Leo Harmsen.

formaat foto's. De naam veranderde wel naar Nucleaire Geneeskunde en de in vitro onderzoeken werden naar het laboratorium verplaatst. De klinisch chemicus was jarenlang de pionier NG en het diensthoofd van de





Voorbeeld van een dynamische hersenscan, uitgevoerd in 1978 op de Picker camera in het SKB. Bron: Joop Ebbers.

afdeling tot Mark Zuidwijk in 2007 als eerste nucleair geneeskundige werd aangesteld. De bereidingen van de radiofarmaca werden vanaf het begin tot nu altijd volledig in eigen beheer en onder verantwoordelijkheid van de apothekers gedaan. Flexibiliteit en patiëntvriendelijkheid stonden voorop.

### Huidige situatie

#### Samenwerking vakgroep

Onder Zuidwijk's leiding werd vanaf 2007 meer nadrukkelijk inbedding in de regio gezocht, waarbij in eerste instantie samenwerking met de ziekenhuizen in Twente werd verkend. Na de aanstelling van Van der Bruggen als nucleair geneeskundige in het SZ, werd de mogelijkheid tot samenwerking van SKB en SZ opportuun. Dit uitte zich onder meer door wederzijdse waarneming en een beginnende harmonisering van werkprocessen. Bovendien werd een prettige samenwerking met de collega's uit het Rijnstate ziekenhuis te Arnhem opgezet, destijds Ton Rijnders, Baudewijn Hendrickx en Vanessa Schelfhout. Met de aanstelling van Ben Bulten (na

vertrek van Zuidwijk) in 2016 werd de samenwerking tussen SZ en SKB verder geïntensiveerd en werden de eerste plannen voor een gefuseerde vakgroep besproken. De op handen zijnde fusie van beide ziekenhuizen zorgde voor de juiste ondergrond en per 2019 was er dan ook sprake van een officieel gefuseerde vakgroep onder de Santiz vlag. Na defusie van beide huizen, hielden de nucleair geneeskundigen hun fusie aan en bleven onder dezelfde voorwaarden samen functioneren. Ondanks inmiddels grotere zelfstandigheid van de Achterhoekse nucleair geneeskundigen, is de regionale samenwerking met de collega's van het Rijnstate nog steeds erg waardevol.

#### Afdeling

De afdeling NGA bestaat dus momenteel uit twee afzonderlijke locaties in Doetinchem en Winterswijk. In SZ staat een Siemens Intevo SPECT/CT en een Siemens ECAM SPECT. Daarnaast is er een botdensitometer aan de afdeling verbonden. Omdat er al langere tijd sprake is van aanstaande nieuwbouw, is er geen

ruimte meer voor renovatie van de afdeling. Het team bestaat naast de nucleaire geneeskundigen inmiddels uit vijf MNW'ers. Inspanningen worden door de cardiologie verzorgd. In SKB staat een Siemens Symbia SPECT/CT, welke in 2023 wordt vervangen door een Siemens ProSpecta SPECT/CT. Sinds 2020 beschikt het SKB over een Siemens Biograph mCT PET/CT, welke de reguliere onderzoeken voor zowel SKB als SZ verricht. Voor laagvolume PET/CT onderzoeken worden patiënten verwezen naar Arnhem. Voor de PET/CT is aan de achterzijde van de bestaande polikliniek een moderne aanbouw geplaatst met een eigen in- en uitgang en vijf voorbereidingsruimtes. Tegelijkertijd heeft de bestaande polikliniek een make-over gekregen. Voor de plaatsing van de ProSpecta komend jaar zullen nog enkele kleine ingrepen nodig zijn.

Het SKB beschikte al sinds de opening van het nieuwe gebouw in 1984 over een radiofarmaceutisch lab. Door diverse ontwikkelingen is dit lab in de loop van de tijd meerdere keren verbouwd en verplaatst, de laatste keer in 2020, met als gevolg een state-of-the-art hotlab (categorie B) waarin zowel radiofarmaca voor PET als voor gammacamera kunnen worden geprepareerd. Dit is voor een klein ziekenhuis als het SKB een bijzonder bezit, maar ook op kostentechnische en patiëntvriendelijke gronden zeker van toegevoegde waarde. Het team bestaat uit vijf MNW'ers en drie secretaresses. Daarnaast wordt er gebruik gemaakt van radiologisch laboranten met PET/CT specialisatie en eens per week een inspanningslaborant. Het geheel valt organisatorisch onder een teamleider voor radiologie en nucleaire geneeskunde. Er is een apotheker verbonden aan de afdeling, als verantwoordelijke voor de bereidingen en het hotlab. Voor

zowel SZ als SKB is de klinisch-fysische ondersteuning in handen van Bauke van Bolhuis.

Het spectrum van onderzoeken bij NGA is een heel regulier algemeen nucleair geneeskundig palet, met op SPECT/CT veel myocardonderzoek en botskans en op PET/CT hoofdzakelijk FDG- en PSMA-scans. Daarnaast wordt een aantal poliklinische therapieën uitgevoerd (jodium-, samarium- en radiumtherapie). De totale aantallen verhouden zich ongeveer als 1/3 SKB en 2/3 SZ. Recent is een start gemaakt met NaF-PET/CT en de eerste resultaten zijn zeer veelbelovend.

### Toekomst

Zoals reeds beschreven is het SZ van plan een nieuw ziekenhuis te bouwen aan de A18, waarvoor het definitief ontwerp momenteel wordt opgeleverd. Dat het intekenen van een nieuw ziekenhuis en de bijbehorende afdelingen in het huidige economische klimaat en in het wisselende samenwerkingslandschap geen sinecure is, is iedereen duidelijk. Dit heeft al diverse keren behoorlijke vertraging opgelopen. Of de oplevering van het gebouw inderdaad in 2027 zal zijn, valt daarom nog te bezien. De nucleaire geneeskunde is de enige afdeling die bij nieuwbouw een uitbreiding zal mogen realiseren vanwege goedkeuring van een business case voor een PET/CT in plaats van één van beide gamma camera's en zal zodoende ook het SZ gaan beschikken over één SPECT/CT en één PET/CT. Deze wijziging in apparatuur is in het licht van de huidige ontwikkelingen op NG gebied volgens staf en ziekenhuis wenselijk en valt gelukkig nu binnen het programma van eisen van het nieuwe huis. Ook zal de Intevo SPECT/CT op dat moment moeten worden vervangen. De botdensitometer is vermoedelijk al dit jaar aan de beurt. Het SKB wil zijn pijlen richten op de verduurzaming van het huidige gebouw aan de rand van de stad.



Nucleair geneeskundigen Wouter van der Bruggen (links) en Ben Bulten voor de nieuw aangebouwde vleugel aan het SKB.



Boven: MNW'ers van het SZ, v.l.n.r. Kim van den Burg, Bernadette Bosveld, Erna Hartman, Miranda van Dam, Karlijn Veltman. Onder: MNW'ers van het SKB, v.l.n.r. Annelijn de Witte, Elke ter Woerds, Marlin Theunissen, Roos van Mierlo (stagiair), Lianne Schep en Sandra Eijsink.



De kans is groot dat de afdeling NG, die nu nog in een 'uitloper' van het gebouw gelegen is, wordt verplaatst naar een meer centraal punt, maar concrete plannen hiervoor zijn nog in de maak. Vooral nog is de afdeling recent verbouwd en kan het nog een decennium mee.

Een belangrijke uitdaging voor NGA in de nabije toekomst is het

veiligstellen van een centrale plaats met harmonieuze voedingsbodem in beide organisaties. Daarnaast vraagt een toename van verrichtingen (conform de landelijke trend) om een flexibele en efficiënte inrichting van de werkzaamheden, met daarbij ook aandacht voor belastbaarheid van de zorgverleners. Tot slot is aanhoudende samenwerking met regionale

collega's nodig om ook toekomstige ontwikkelingen (bijvoorbeeld in het kader van lutetiumtherapie) voor de Achterhoekse patiënt beschikbaar te houden. Maar er is geen twijfel dat dit gaat lukken!

[b.bulten@skbwinterswijk.nl](mailto:b.bulten@skbwinterswijk.nl) ♦

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

tijdschrift voor  
**NUCLEAIRE  
GENEESKUNDE**

Waar bent u naar op zoek?

UITGAVEN ABONNEMENT VACATURES NIEUWS AGENDA OPLEIDINGEN ADVERTEREN REDACTIE

**Laatste uitgave**

**Maart 2019**

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

lees meer

**Abonnement**

**Inschrijven nieuwsbrief**

**Uit de oude doos**

**FOTO ARCHIEF TVNG**

**Nieuws**

**WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVNG 24 MEI 2019**

**NIEUWE BESTUURSAMENSTELLING VAN DE NVNG**

Meer nieuws >>

[www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl](http://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl)

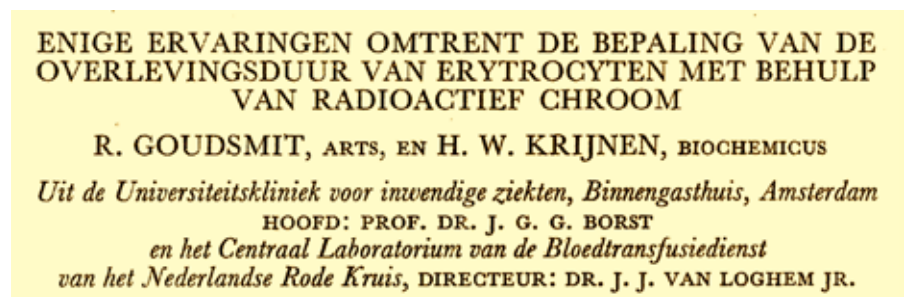
# Bloedcellabeling: weggevaagd door de wind?

Er waren tijden waarin de nucleaire geneeskunde een belangrijke rol speelde in de diagnostiek van diverse hematologische aandoeningen. Voornamelijk de kinetische onderzoeken met gelabelde bloedcellen namen veel tijd in beslag en de patiënten moesten meerdere dagen terug naar de afdeling. Een van de meest klassieke voorbeelden was destijds de bepaling van de erythrocytenoverlevingsduur. Deze bepaling, met diagnostiek naar hemolytische anemie als één van de belangrijkste indicaties, was vooral populair in de jaren zestig, zeventig en tachtig van de vorige eeuw. Het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG) publiceerde reeds in 1956 en 1957 artikelen over dit onderwerp. Het onderzoek werd uitgevoerd door middel van bloedbepalingen op meerdere dagen gecombineerd met externe metingen van de opname van de met chroom-51 gelabelde autologe erythrocyten in de milt en lever met een scintillatiedetector. Een paar jaar later speelde de bepaling van het totaal erythrocytenvolume een belangrijke rol in de differentiatie van het ziektebeeld polycythaemia. Voor dit onderzoek werd ook een autologe erythrocytensuspensie gelabeld met chroom-51 (in latere jaren technetium-99m en indium-111) gebruikt.

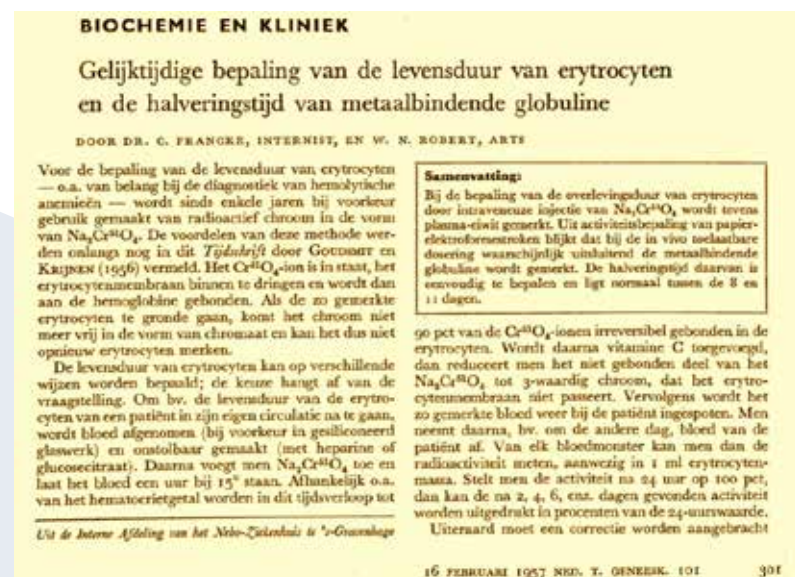
Begin jaren tachtig werden gelabelde erythrocyten gevalideerd voor het aantonen van bloedingen uit het onderste deel van de tractus digestivus; door een langere tijd van screening werd erythrocytenscintigrafie sensitiever bevonden dan het conventionele onderzoek van destijds (endoscopie, angiografie, bariumstudies). Het onderzoek, gebaseerd op de toediening van autologe erythrocyten

gelabeld met technetium-99m (of evt. met indium-111) met vervolgens gammacamera opnames van de buik tot 24 uur na injectie, werd één van de voorbeelden van acute nucleaire geneeskunde in de laatste twee decennia van de vorige eeuw. Ook in de laatste decennia van de vorige eeuw werden gelabelde erythrocyten zeer populair voor hartfunctieonderzoek, in het bijzonder ejectiefractionbepaling en analyse van de ventrikelwandbeweging. Hiervoor is om praktische redenen de voorkeur uitgegaan naar de zogenaamde in-vivo-labelingsmethode met eerst

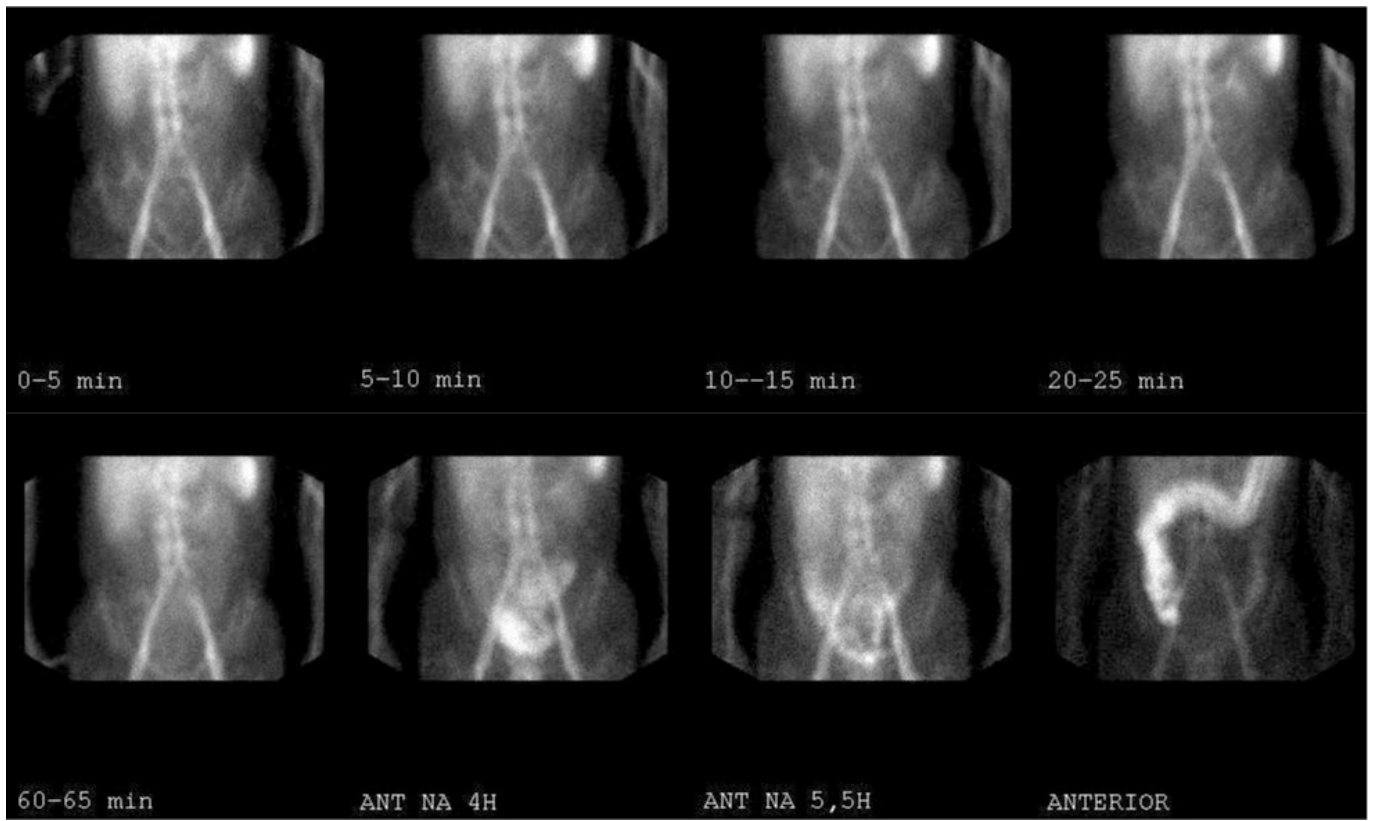
toediening van tin-pyrosfosfaat om de hechting van het later in te spuiten technetium-99m-pertechnetaat ( $[^{99m}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$ ) aan de erythrocyten te vergroten. Dit hartfunctieonderzoek is waarschijnlijk een van de weinige toepassingen van gelabelde rode bloedcellen die nog steeds met regelmaat wordt gebruikt. Een andere, meer zeldzame toepassing, was het gebruik van door warmte gedenatureerde autologe erythrocyten gelabeld met  $[^{99m}\text{Tc}]\text{NaTcO}_4$  voor het aantonen van ectopisch miltweefsel. In de jaren '70/'80 werd de



Titel van een publicatie verschenen in het NTvG van 1956.



Eerste pagina van een publicatie over levensduur van erythrocyten verschenen in het NTvG van 1957.



Erythrocytenscintigrafie (omstreeks 2002, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis) met sequentiële beelden van de buik t/m 24 uur na toediening van een met [<sup>99m</sup>Tc]NaTcO<sub>4</sub> gelabelde autologe erythrocytensuspensie in een patiënt met bloeding t.h.v. de ileocecale overgang (manifest vanaf 4 uur na toediening).

trombocytenlabeling in Nederland geïntroduceerd. Een van de eerste medische indicaties was idiopathische trombocytopenie (tegenwoordig immuun trombocytopenie). Meest gebruikte labels waren [<sup>111</sup>In]In-oxinaat en [<sup>111</sup>In]In-tropolonaat, die het oorspronkelijke gebruikte chroom-51 vervingen; de eerste toepassingen waren gekoppeld aan de bepaling van de trombocytenoverlevingsduur door middel van bloedmetingen op meerdere dagen samengaande met externe metingen van de opname van de gelabelde trombocyten in de milt en lever met een scintillatiedetector. In hetzelfde decennium werd gedurende een paar jaren scintigrafie met indium-111 gelabelde trombocyten gebruikt voor beeldvorming van de afzetting van bloedplaatjes in hart en atherosclerotische bloedvaten.

Tabel 9.1 Onderzoek en methode van labeling voor de meest gebruikte hematologische toepassingen.

onderzoek	farmacon	methode
hartfunctie	<sup>99m</sup> Tc-autologe erythrocyten	tinning
bloeding in tractus digestivus	<sup>99m</sup> Tc-autologe erythrocyten	tinning
	<sup>111</sup> In-autologe erythrocyten	oxinaat/tropolonaat
milt	<sup>99m</sup> Tc-autologe sferocyten	tinning
erythrocytenkinetiek	<sup>51</sup> Cr-autologe erythrocyten	ACD
	<sup>51</sup> Cr-autologe erythrocyten	ACD + ascorbinezuur
erythrocytenvolume	<sup>51</sup> Cr-autologe erythrocyten	ACD
	<sup>99m</sup> Tc-autologe erythrocyten	tinning
plasmavolume	<sup>125</sup> I/ <sup>131</sup> I-serumalbumine	
trombocytenkinetiek	<sup>111</sup> In-autologe trombocyten	oxinaat/tropolonaat
ontstekingsdetectie	<sup>111</sup> In-autologe leukocyten	oxinaat/tropolonaat
	<sup>99m</sup> Tc-autologe leukocyten	HMPAO
lymfocyten	<sup>111</sup> In-autologe lymfocyten	oxinaat/tropolonaat
ijzerkinetiek	<sup>59</sup> Fe-transferrine	AB-donorplasma

Overzicht van de meest gebruikte toepassingen van bloedcellabeling door de jaren heen (Bron: Leerboek Nucleaire Geneeskunde, Elsevier/De Tijdstroom, 1999).



*Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde*

*Vergadering gehouden op 26 en 27 november 1987 te Groningen*

H.Louwes en J.J.Schuurman (Groningen), *Trombocyten-labeling met <sup>111</sup>In-tropolonate*

Bij 14 gezonde personen en bij 71 patiënten (34 met een idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), 31 met een trombopenie door verschillende oorzaken en 6 met een recidief-trombopenie na splenectomie) werd een meting van de trombocytenuverleving uitgevoerd met <sup>111</sup>In-tropolonate. Het labeling-rendement bij gezonde personen met een gemiddeld aantal trombocyten van  $244 (SD: 49) \times 10^9/l$  bedroeg 87 (SD: 8)%. De procentuele hoeveelheid <sup>111</sup>In gebonden aan de erythrocyten en aanwezig in het plasma bedroeg respectievelijk 0,4 (0,5)% en 0,9 (0,7)%; deze percentages veranderden in het verloop van het onderzoek niet. Het labeling-rendement bij patiënten met een trombopenie met een gemiddeld trombocytenaantal van  $55 (32) \times 10^9/l$  bedroeg 80 (12)%. De procentuele hoeveelheid <sup>111</sup>In gebonden aan de erythrocyten en aanwezig in het plasma bedroeg bij deze patiënten resp. 1,0 (1,2)% en 1,3 (1,0)%, hetgeen niet veranderde in het verloop van het onderzoek.

De functie van de trombocyten werd voor en na labeling op een aantal wijzen gecontroleerd: door middel van microscopisch onderzoek, door het vermogen tot aggregatie met behulp van een aggregometer te onderzoeken en met de zgn. hypotonie shock-respons.

Volgens een aanbeveling van het International committee on standardization in haematology (1977) werd de gemiddelde levensduur met vijf wiskundige rekenmodellen berekend: een lineaire functie, een exponentiële functie, een gammafunctie en het gemiddelde en het gewogen gemiddelde van 2 van deze waarden.

Naast de bepaling van de gemiddelde levensduur werden de volgende grootheden bepaald: de initiële recovery (IR), de totale trombocytenproductie per dag (TTPD), alsmede de absolute opname in de milt en in de lever na 1 uur en gedurende de daaropvolgende 5 dagen. Met behulp van een 2-compartimentenmodel werden de volgende grootheden bepaald: de transportconstante van bloed naar milt, de transitie en de bloedstroom in de milt. Deze waarden werden bepaald om een beter inzicht te krijgen in de kinetiek van trombocyten bij diverse vormen van trombopenie.

Uit het onderzoek blijkt dat trombocyten-labeling met behulp van <sup>111</sup>In-tropolonate technisch goed uitvoerbaar is en dat de gemiddelde levensduur, de IR, de TTPD en het verloop in de tijd van de absolute opname in de lever en in de milt klinisch goed bruikbare grootheden zijn, met behulp waarvan mede vastgesteld kan worden of de trombopenie veroorzaakt wordt door ITP, door verlaagde productie, door hypersplenisme dan wel tot de categorie van recidieftrombopenie behoort. De waarde van de andere grootheden zoals berekend met het 2-compartimentenmodel moet uit nader onderzoek blijken.

Anders dan voor erythrocyten en trombocyten is de leukocytenlabeling in de jaren '80 van de vorige eeuw direct gevalideerd voor beeldvorming van infecties en ontstekingsprocessen. Voor de labeling werd gebruik gemaakt óf van een gemengde leukocytensuspensie die voor het grootste gedeelte uit leukocyten bestond maar ook voor een klein gedeelte uit trombocyten en erythrocyten, óf van een suspensie van granulocyten die overbleven na een verdere doorvoering van de scheiding van de bloedcellen. Bij verdenking op intra-abdominale ontstekingen en op ontstekingen van gewrichts- en vaatprothesen werd de voorkeur gegeven aan het gebruik van een granulocytensuspensie gelabeld met <sup>111</sup>In-oxinaat of <sup>111</sup>In-troponolaat. De voorkeur ging meestal uit naar de laatste label door een mindere cytotoxisch effect en het feit dat de cellabeling in plasma kon plaatsvinden, wat ook ten goede van de vitaliteit van de leukocyten kwam. In de jaren negentig is ook scintigrafie met [<sup>99m</sup>Tc]Tc-HMPAO-leukocyten gevalideerd voor inflammatoire darmziekte.

Het klinisch gebruik van bloedcellabeling zou in de loop van de jaren aanzienlijk minder worden. Kinetische studies zijn vrijwel verdwenen uit de dagelijkse praktijk en beeldvorming in het kader van detectie van darmbloeding of infectie valt nu in de categorie sporadisch. Alleen voor cardiologische indicaties worden gelabelde erythrocyten gebruikt, met name voor bepaling van de linkerventrikel ejectiefraction (LVEF) bij oncologische patiënten.

Op verzoek van de redactie van het TvNG in deze editie van Uit de Oude Doos de reflecties van twee collegae die intensief bij bloedcellabeling zijn betrokken geweest. Roel Bennink (hoogleraar radiologie in het Amsterdam UMC) is gedurende zijn

*Facsimile uit het verslag van de wetenschappelijke vergadering van de NVNG in november 1987 (Bron: NTVG 1988).*

J.W.Arndt, A.van der Sluys Veer, D.Blok, G.Griffioen, H.W.Verspaget, C.B.H.W.Lamers en E.K.J.Pauwels (Leiden), *Een vergelijkend onderzoek van <sup>99m</sup>Tc-WBC en <sup>111</sup>In-granulocyten bij patiënten met een inflammatoire darmziekte*

In een prospectief onderzoek werden een witte-bloedcellenpreparaat gemerkt met <sup>99m</sup>Tc-hexametazine (<sup>99m</sup>Tc-WBC) en een granulocytenpreparaat gemerkt met <sup>111</sup>In-tropolonate (<sup>111</sup>In-gran) vergeleken bij 14 patiënten met een inflammatoire darmziekte voor het vastleggen van aanwezigheid en locatie van actieve ontsteking. Scintigrafisch concordante positieve en scintigrafisch discordante resultaten werden op hun juistheid gecontroleerd door radiologisch en (of) endoscopisch onderzoek binnen 14 dagen. Op segmentsbasis werd op het <sup>99m</sup>Tc-WBC-scintigram vervaardigd 1 uur na injectie en het <sup>111</sup>In-gran-scintigram vervaardigd 3 uur na injectie een eensluidend resultaat gevonden in 102/111 (91,8%) segmenten. In 5/5 <sup>99m</sup>Tc-WBC-positieve/<sup>111</sup>In-gran-negatieve segmenten kon worden aangetoond dat het <sup>99m</sup>Tc-WBC-resultaat juist positief was. Met <sup>99m</sup>Tc-WBC-scintigrafie werden 4 extra patiënten (11/14 respectievelijk 7/14) met actieve darmontsteking ontdekt. Vooral wat betreft ontsteking in de dunne darm is het <sup>99m</sup>Tc-WBC-scintigram beter dan het <sup>111</sup>In-gran-scintigram: met deze technieken werden respectievelijk 6/6 en 3/6 van de aangetoonde actieve ontstekingen in het ileum ontdekt.

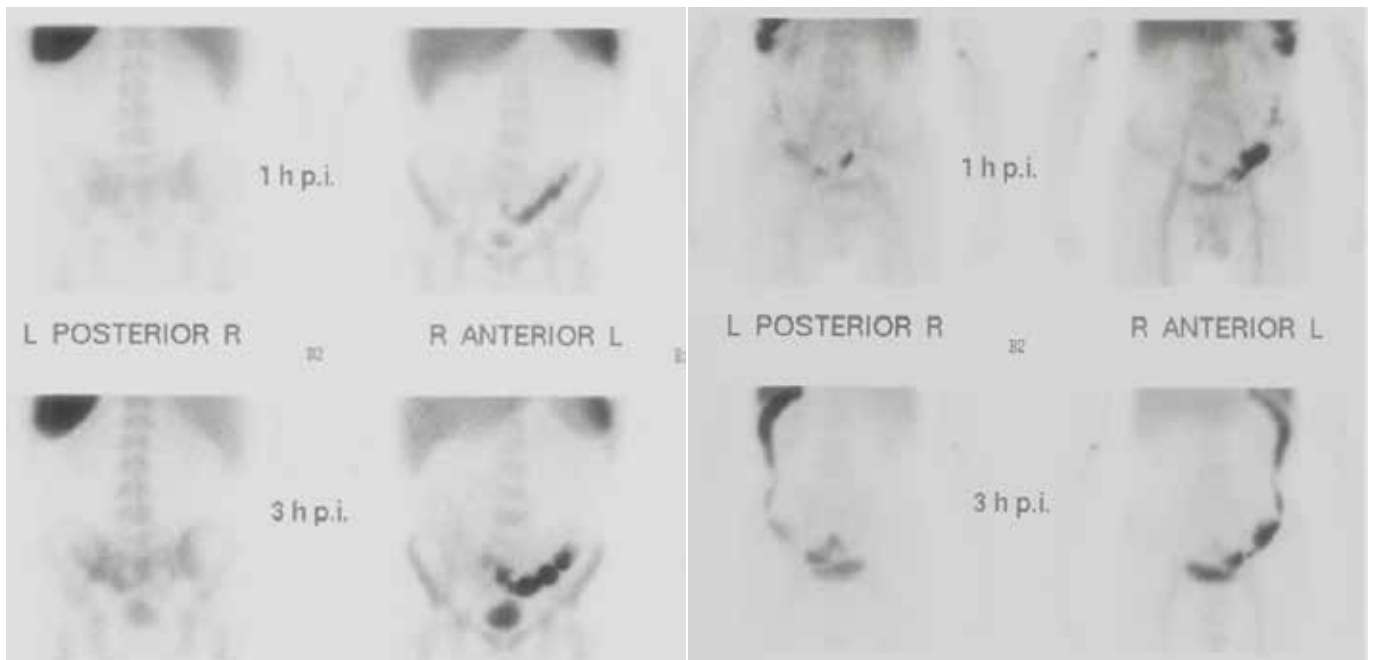
Geconcludeerd wordt dat een <sup>99m</sup>Tc-WBC-preparaat bij vroege scintigrafie (binnen 2 uur na injectie) minstens zo betrouwbaar is als een <sup>111</sup>In-gran-preparaat. Verdere voordelen zijn dat dagelijks een radiofarmacon ter beschikking is, dat de bereiding wat eenvoudiger en minder tijdrovend is en dat er een geringere stralingsbelasting is voor de patiënt.

Ned Tijdschr Geneeskd 1993; 137, nr 21

1073

*Facsimile uit het verslag van de wetenschappelijke vergadering van de NVNG in december 1992 (Bron: NTVG 1993).*





Voorbeelden van [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HMPAO leukocytsintigrafieën van patiënten met inflammatoire darmziekte verricht omstreeks 1995 in het Academisch Ziekenhuis Leiden.

loopbaan als nucleair geneeskundige geconfronteerd met diverse facetten van het werk met gelabelde bloedcellen voor zowel de klinische praktijk als voor wetenschappelijk

onderzoek. Wim van den Broek heeft in zijn meer dan 41-jarige carrière als technoloog en paramedisch hoofd nucleaire geneeskunde in het Radboud UMC veel onderzoek

gedaan met labelingen van bloedcellen voor research en kliniek. Ze memoreren hieronder de diverse aspecten van het werk met gelabelde bloedcellen.

### Over bloedcellabeling: weggevaagd door de wind?

R.J. Bennink, afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam UMC



Roel Bennink (geheel links) samen met Jan Booij, Gerrit Sloof en Hans van Isselt tijdens het congres van de World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB) gehouden in Santiago, Chili in 2002.

Radioactieve labeling van bloedcellen is door de decennia heen altijd een intrigerende niche binnen ons vakgebied geweest. De ene periode wat meer in zwang dan de andere, maar nooit helemaal verdwenen. Ondanks een breed indicatiegebied is het echter nooit het frequent routine klinisch onderzoek geworden waar sommigen misschien wel van hebben gedroomd. In de loop der jaren zijn er belangrijke klinische indicaties voor bloedcel scintigrafie geweest zoals infectie en inflammatie, opsporen van een gastro-intestinale bloeding, inflammatoire darmziekten

>>

>>

zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, miltonderzoek met gedenatureerde erythrocyten, sekwestratie onderzoek met gelabelde bloedplaatjes en niet te vergeten de linkerventrikel ejectiefractie bepaling met gelabelde rode bloedcellen. Daarnaast is er in onderzoeksverband veelal preklinisch, maar soms ook in patiënten gebruik gemaakt van geselecteerde subpopulaties van granulocyten, lymfocyten, monocyten of dendritische cellen. Grofweg valt er een verdeling te maken tussen het relatief eenvoudige onderzoek met gelabelde erythrocyten, en het meer complexe werk met witte bloedcellen. In vivo, of in vivo-vitro labelen van rode bloedcellen met technetium na voorbehandeling met pyrofosfaat is gemakkelijk uit te voeren, relatief goedkoop en derhalve breed beschikbaar. Voor

het labelen van witte bloedcellen (als gehele populatie) of geselecteerde subpopulaties is altijd een complexe isolatieprocedure nodig die, met toenemende eisen aan steriliteit en antistofblootstelling arbeidsintensief en duur is, mede door de noodzaak van een gespecialiseerd cellaboratorium en duurdere labelingsprocedures. Daarnaast is het zeker bij subpopulaties een uitdaging om voldoende cellen voor labeling te isoleren ten behoeve van de sensitiviteit van het onderzoek. Cellen nemen maar beperkt  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HMPAO op en indium-111 labeling is cytotoxisch dus ook in beperkte mate toepasbaar. Natuurlijk hebben ook andere diagnostische onderzoeken de plaats ingenomen van bloedcel scintigrafie. Zo is er met de opkomst van  $^{18}\text{F}$ ]FDG-PET/CT in veel gevallen een beter alternatief voor opsporen van infectie/inflammatie ontstaan. GI-

bloedingen worden beter en sneller opgespoord met angiografie, waarbij zo nodig meteen een interventie kan plaatsvinden. Met de komst van biologicals zijn inflammatoire darmziekten veel beter onder controle te houden en worden veelal opgevolgd middels colonoscopie of MRI. Behoudens incidentele uitvoeringen blijft alleen de good-old in vivo erythrocyten labeling voor het bepalen van de LVEF enigszins overeind. Maar ook hier zijn andere technieken zoals echo en MRI belangrijke spelers. Is bloedcellabeling daarmee weggevaagd door de wind? De tijd zal het leren. Immers, er is weinig zo onvoorspelbaar als het weer. Op zich blijft het onderzoeken van afweercel migratie een uitgelezen kans om bij te dragen aan de ontwikkeling van superselectieve biologicals en aan personalised medicine te doen in de klinische toepassing ervan.

### Van hot-lab tot beeldvorming in kliniek en research

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



Wim van den Broek (rechts) met Frans Corstens op het EANM Congres 1996 te Kopenhagen.

Na een opleiding als chemisch analist en 2 jaar ervaring in de organisch chemische research solliciteerde ik eind 1976 op een baan op het isotopenlaboratorium van Inwendige Ziekten (hoofd: prof. FHM Corstens) van het Sint Radboud ziekenhuis te Nijmegen. Destijds was er in Nijmegen een afdeling Nucleaire geneeskunde (onderafdeling van Radiotherapie) waar conventionele beelddiagnostiek werd gedaan en er was een isotopenlaboratorium voor de afdeling Inwendige ziekten waar functieonderzoek van inwendige orgaan systemen bij patiënten werd verricht. Denk hierbij aan onderzoeken die tegenwoordig niet meer, of sporadisch op een

afdeling nucleaire geneeskunde gedaan worden zoals Schillingtesten (vitamine B12 absorptie testen), calciumabsorptietesten, kwantitatieve eiwitlekage metingen via de darmen, bloed- en plasmavolume bepalingen, erythrocyten overlevingsduur studies en ijzer kinetiek studies. Hematologische diagnostiek werd destijds zeer frequent aangevraagd en vele onbegrepen hematologische vragen konden beantwoord worden met radioactief gelabelde bloedcellen. Het isotopen lab had de beschikking over een klein C-laboratorium waarin alle laboratoriumhandelingen, zowel steriel als niet steriel, plaatsvonden. De labelingen van de bloedcellen

>>

>>

werden onder “zo steriel mogelijke omstandigheden” in een alleen daarvoor gebruikte zuurkast uitgevoerd. De GMP-normen van de huidige tijd werden destijds in de verste verte niet gehaald. Erythrocyten overlevingsduur onderzoeken en bloed- en plasma-volume bepalingen met chroom-51 gelabelde autologe erythrocyten werden wekelijks uitgevoerd en waren erg tijdrovend. Bloedafnames en toedieningen bij de patiënten vonden plaats in het smalle toegangsgangetje naar het lab.

Middels bloedmetingen, die gedurende vier weken regelmatig werden afgenomen, kon de halfwaardetijd van de gelabelde erythrocyten worden bepaald. In de kelder van het ziekenhuis werden bij deze patiënten als aanvulling op de bloedmetingen de activiteit in diverse organen extern gemeten. Deze metingen werden verricht met een, bij de interne technische dienst ontwikkelde, afgeschermd scintillatiedetector. Hierdoor kon

vastgesteld worden óf en wáár ergens in het lichaam een verhoogde afbraak van erythrocyten plaatsvond. Het totale onderzoek naar de erythrocytenoverlevingsduur nam zo’n 30 dagen in beslag, waarbij de patiënt minimaal 15 keer naar de afdeling moest komen voor een meting en bloedafname.

Ook een veel aangevraagd onderzoek was de ijzerkinetiek studie. Door ijzer-59 te koppelen aan transferrine en dit vervolgens i.v. toe te dienen, kon na incorporatie van het ijzer-59 in de erythrocyten altijd de oorzaak van een onbegrepen bloedverlies opgespoord worden. Ook kon middels whole-body countermetingen het bloedverlies nauwkeurig kwantitatief bepaald worden. Dit onderzoek strekte zich uit over meerdere maanden.

In 1983 werden in Nijmegen de afdelingen Nucleaire Geneeskunde en het isotonenlaboratorium samengevoegd en er ontstond een nieuw afdeling met grote

mogelijkheden om mee te groeien op het vakgebied van nucleaire geneeskunde. Nucleaire geneeskunde werd in 1984 in Nederland een erkend specialisme. Research naar nieuwe diagnostische mogelijkheden werd een belangrijk onderdeel van onze afdeling. De labeling van witte bloedcellen met indium-111 was begin tachtigerjaren van de vorige eeuw geïntroduceerd voor de detectie van infectiehaarden. De labeling was gecompliceerd, tijdrovend en riskant i.v.m. verwisseling van bloed van verschillende patiënten, maar werd op grote schaal toegepast in de kliniek. Om die redenen werd er onderzoek gedaan naar klinische toepassingen van eenvoudige te labelen radio-farmaca, zoals indium-111 gelabeld humaan niet-specifiek IgG, waarop prof. W. Oyen in 1992 promoveerde. In de dierexperimentele fase werden de scintigrafische afbeeldingen gemaakt, na afloop van het reguliere patiënten programma. Bij uitloop van dit programma kwam het

>>



C-laboratorium.



Afgeschermd scintillatiedetector voor externe orgaanmetingen.

>>

regelmatig voor dat de dierversorger met de dieren in de patiënten wachtkamer plaats moest nemen. Het kwam wel eens voor dat de dieren uit hun kooi ontsnapten om te onderzoeken wat er in de wachtkamer te doen was. Met het in gebruik nemen van een dierexperimenteel centrum nucleaire geneeskunde in het dierenlaboratorium waren deze problemen verleden tijd. Tegenwoordig zijn de omstandigheden waarin destijds gewerkt werd niet meer denkbaar, maar er was veel mogelijk om ideeën binnen het onderzoek ook praktisch tot uitvoer te brengen. Met regelmaat denk ik terug naar deze vervlogen tijd van pionieren.



*Opstelling voor whole-body countermetingen.*



### Find a guideline

Search key word, example: sodium fluoride



### Contents

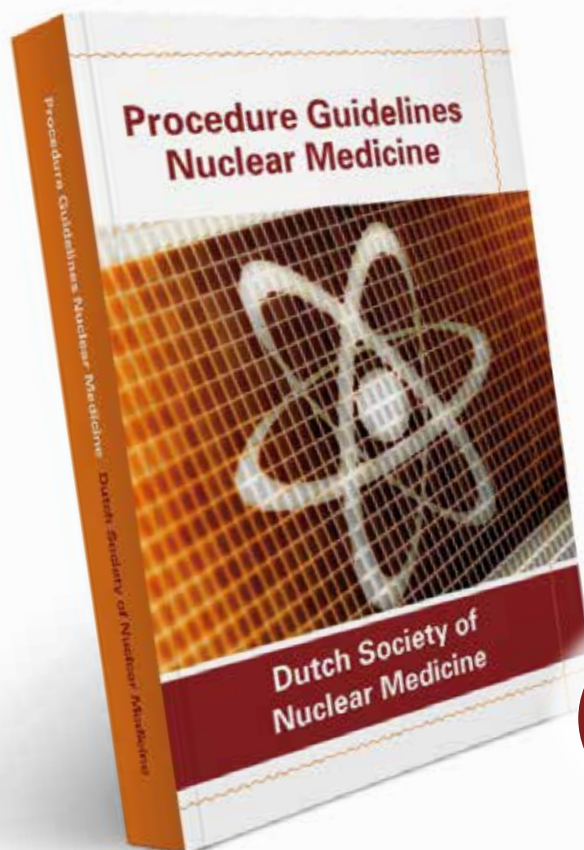
These procedure guidelines describe almost all common patient investigations and therapies that are carried out by a department of nuclear medicine.

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

[read the introduction »](#)

[guidelinesnuclearmedicine.com](http://guidelinesnuclearmedicine.com)

digitaal beschikbaar  
voor leden van NVNG



ISBN:	ISBN 978-90-78876-09-0
Uitgever:	Kloosterhof Neer B.V.
Omvang:	780 pagina's
Uitvoering:	garengenaaid
Prijs:	€ 53 (leden NVNG excl. verzendkosten)
	€ 79,50 (excl. verzendkosten)

€ 53

(voor leden NVNG)



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  
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

*Intervallen 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 44

Nummer 2: 20 juni 2023  
Nummer 3: 19 september 2023  
Nummer 4: 19 december 2023

#### Aanleveren kopij, jaargang 44

Nummer 2: 15 april 2023  
Nummer 3: 15 juli 2023  
Nummer 4: 15 oktober 2023

#### 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 een overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

# Cursus- en congresagenda

2023

## ISTR-2023 - International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals

17 - 21 April 2023, Vienna, Austria, <https://www.iaea.org/events/istr-2023>

## Advanced PET Imaging, Nuclear Medicine, and Therapy: From Diagnostics to Theranostics

5 - 6 May 2023, Las Vegas, USA, <https://www.petctcme.com>

## ICCTCDR 2023 - International Conference on Current Trends in Cancer Detection and Radiology

11 - 12 May 2023, Berlin, Germany, <https://waset.org/current-trends-in-cancer-detection-and-radiology-conference-in-may-2023-in-berlin>

## BNMS 2023 - British Nuclear Medicine Society Meeting

15 - 17 May 2023, Liverpool, UK, <https://10times.com/bnms-meeting>

## ANZSNM 2023 - 53<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine

26 - 28 May 2023, Adelaide, Australia, <https://anzsnm2023.com.au>

## NVNG wetenschappelijke bijeenkomst. Thema: Veiligheid voor alles

16 juni 2023, Gelre ziekenhuizen, locatie Apeldoorn, <https://www.nvng.nl/agenda/wetenschappelijke-ontmoeting-voorjaar>

## ESSR 2023 - European Society of Musculoskeletal Radiology

22 - 24 June 2023, Bilbao, Spain, <https://www.essr.org/annual-meeting/essr-2023/>

## SNMMI 2023 - Annual Meeting Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging

24 - 27 June 2023, Chicago, USA, <https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=86389>

## EANM 2023 - 36<sup>th</sup> European Association of Nuclear Medicine Congress

9 - 13 September 2023, Vienna, Austria, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

## ICDINM 2023 - International Conference on Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine

16 - 17 September 2023, Amsterdam, Netherlands, <https://waset.org/diagnostic-imaging-and-nuclear-medicine-conference-in-september-2023-in-amsterdam>

## ICNMMI 2023 - International Conference on Nuclear Medicine and Medical Imaging

20 - 21 September 2023, Lisbon, Portugal, <https://waset.org/nuclear-medicine-and-medical-imaging-conference-in-september-2023-in-lisbon>

## ALASBIMN 2023 - XXIX Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear

15 - 18 November 2023, Buenos Aires, Argentina, <https://alabimnbuenosaires2023.com>

## ICANM 2023 - International Conference on Advances in Nuclear Medicine

18 - 19 November 2023, Paris, France, <https://waset.org/advances-in-nuclear-medicine-conference-in-november-2023-in-paris>

## RSNA 2023 - Radiological Society of North America, Annual Meeting

26 - 30 November 2023, Chicago, USA, <https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings>