

tijdschrift voor  
**NUCLEAIRE  
GENEESKUNDE**



**Lustrum NVNG:  
glansrijke viering in de geest van collectieve reflectie,  
verbinding en toekomstvisie**

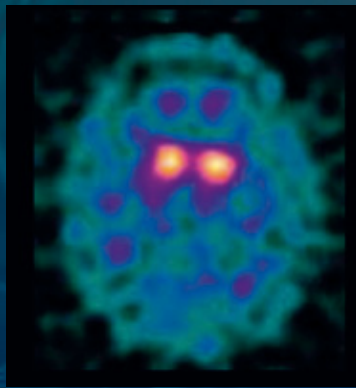
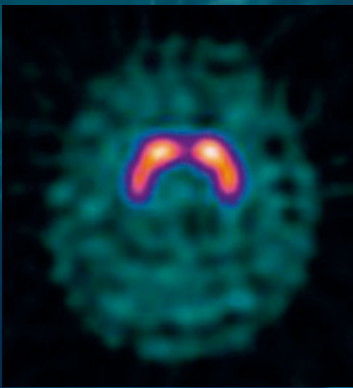
**De opkomst van FAPI-PET/CT in Nederland**



GE HealthCare

# DATA-POWERED DETECTION

## For a Diagnosis You Can Count On



### NORMAL SCAN

No evidence of striatal neurodegeneration

### ABNORMAL SCAN

Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK

# DaTSCAN™

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

## Trusted Imaging with DaTSCAN Powered by DaTQUANT



# DaTQUANT™

DATA-DRIVEN ASSESSMENT

### VERKORTE BIJSLUITER DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie

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

**PRESENTATIE** Flacon met enkelvoudige dosis van 185 MBq of 370 MBq joflupaan (<sup>123</sup>I) op referentietijd.

**INDICATIES** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. DaTSCAN wordt toegepast voor het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum: - Bij volwassen patiënten bij het differentiëren van waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende schildklierblokkerende behandeling krijgen voor de injectie om de opname door de schildklier van radioactief jodium te beperken, bijvoorbeeld door orale inname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële onderzoeken gedaan bij patiënten met significante nier- of leverfunctiestoornis; er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van DaTSCAN bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld; er zijn geen gegevens beschikbaar. DaTSCAN dient onverdund en intraveneus te worden toegediend. Om de mogelijkheid van het optreden van pijn op de plaats van injectie tijdens de toediening te verminderen, wordt aanbevolen langzaam te injecteren (niet minder dan 15 tot 20 seconden) via een ader in de arm. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur na de injectie. **CONTRA-INDICATIES** Zwangerschap en overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en, indien nodig, intraveneuze behandeling te worden gestart. Reanimatiegeneesmiddelen en uitrusting (bijv. endotracheale buis en ventilator) dienen snel beschikbaar te zijn. Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling worden gerechtvaardigd op basis van waarschijnlijk voordeel. De toegediende activiteit moet dusdanig zijn dat de resulterende dosis zo laag is als redelijkerwijs mogelijk is waarbij de benodigde diagnostische resultaten in het oog worden gehouden. Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met patiënten met een aanzienlijk verminderde nier- of leverfunctie. Vanwege het ontbreken van data wordt DaTSCAN niet aanbevolen voor patiënten met een matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Dit geneesmiddel bevat 39,5 g/l (5% volume) ethanol (alcohol), tot maximaal 197 mg per dosis, equivalent aan 5 ml bier of 2 ml wijn. Schadelijk voor alcoholisten. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij risicogroepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie.

**Interpretatie van DaTSCAN-beelden:** DaTSCAN-beelden worden visueel geïnterpreteerd op basis van het uiterlijk van de striata. Als aanvulling kan visuele interpretatie worden ondersteund door semi-kwantitatieve beoordeling met behulp van CE-gemarkeerde software, waarbij de volgende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het gebruik van semi-kwantitatieve methoden: - Semi-kwantificering mag alleen worden gebruikt als aanvulling op visuele beoordeling; - Er mag alleen software met CE-markering

worden gebruikt; - Gebruikers moeten door de fabrikant worden getraind in het gebruik van software met CE-markering en de EANM-praktijkrichtlijnen volgen voor beeldacquisitie, reconstructie en beoordeling; - Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens de semi-kwantitatieve analyse uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, inclusief kwaliteitscontroles voor het kwantificeringsproces. **INTERACTIES** Joflupaan bindt aan de dopamine transporter. Geneesmiddelen die met een hoge affiniteit binden aan de dopamine transporter kunnen daardoor een DaTSCAN diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, benzatropine, bupropion, cocaïne, mazindol, methylfenidaat, fentermine en sertraline. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, budipine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol and selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de postsynaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. Pergolide is een van de geneesmiddelen waarvan met dierstudies is aangetoond dat ze de DaTSCAN beeldvorming niet beïnvloeden. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING** Gecontraïndiceerd bij zwangerschap. Waar het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag te worden gedaan naar een eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken, terwijl een bevredigende beeldvorming wordt bereikt. Men dient te overwegen of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen. Indien men ervan uitgaat dat toediening noodzakelijk is, dient het geven van borstvoeding gedurende 3 dagen onderbroken en door flesvoeding vervangen te worden. **BIJWERKINGEN** De volgende bijwerkingen worden voor DaTSCAN erkend: Bijwerking die vaak voorkomt is hoofdpijn. Bijwerkingen die soms voorkomen zijn vertigo, verhoogde eetlust, duizeligheid, formicatie (paresthesie), dysgeusie, misselijkheid, droge mond en pijn op de injectieplaats (intense pijn of brandend gevoel na toediening in kleine aderen). Overgevoeligheid komt voor met een onbekende frequentie, evenals erythema, pruritus, uitslag, urticaria, hyperhidrose, kortademigheid, braken, gedaalde bloeddruk en warm voelen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis (ED) als gevolg van de toediening van 185 MBq DaTSCAN-injectie is 4,63 mSv (voor een individu van 70 kg). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, NL-5612 AP Eindhoven, Nederland. **AFLEVERSTATUS** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R.). **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 (2,5 ml), EU/1/00/135/002 (5 ml). **DATUM SPC** gedateerd jan 2021; verkorte bijsluiter gedateerd 29 februari 2024.

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

© 2024 GE HealthCare. DaTQUANT and and DaTSCAN are trademarks of GE HealthCare. GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license. GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP Eindhoven, [www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com) 03-2024 JB00339NL/OS THE NETHERLANDS

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



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

## INHOUD

### **FAPI-PET/CT**

De opkomst van FAPI-PET/CT in Nederland

3246

### **REVIEW**

De diagnostische waarde van Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT in urogenitale maligniteiten - een systematische review)

*M.J. Hagens, P.J. van Leeuwen, M. Wondergem, T.N. Boellaard, F. Sanguedolce, D.E. Oprea-Lager, A. Bex, A.N. Vis, H.G. van der Poel, L.S. Mertens*

3250

### **LUSTRUMSYMPOSIUM NVNG**

Lustrumcongres 55 jaar NVNG in het kader van reflectie, verbinding en toekomstvisie

3260

### **HOVON IMAGING WERKGROEP**

Nieuwsbrief HOVON Imaging Werkgroep

3266

### **PROEFSCHRIFTEN**

PET/CT & SPECT/CT in benign bone disease

*W. van der Bruggen*

3267

Changing perspectives using nuclear brain imaging: clinical and methodological studies

*G.N. Stormezand*

3270

Towards clinical implementation of PSMA-PET/CT in prostate cancer

*D. Meijer*

3274

### **UIT DE OUDE DOOS**

Technologische evolutie en nucleair geneeskundige generaties in Nederland

3277

### **NVNG LUSTRUM**

NVNG Lustrumviering 2023 in beelden

3281

### **CURSUS- EN CONGRESAGENDA**

3293

## Glansrijk

Wat maakt een lustrumviering glansrijk? Ten eerste een symposium met een aantrekkelijk wetenschappelijk programma met aandacht voor nieuwe klinische toepassingen, technologische innovaties en introductie van nieuwe gamechangers in het vakgebied. Ten tweede een considerabel aantal bezoekers met een hoge motivatie factor. Ten derde een rijke kennisoverdracht tussen sprekers en publiek. En ten laatste, maar minstens even belangrijk, een goed sociaal gedeelte met ruimte en tijd voor uitwisseling van ideeën en ervaringen in een sfeervolle entourage.

Veel van deze aspecten waren aanwezig tijdens de viering van het 55-jarige bestaan van de NVNG afgelopen december. Meerdere plenaire sessies radiochemie, fysica en medische visie met participatie van diverse Nederlandse en buitenlandse sprekers behandelden niet alleen actuele ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde met een toekomstperspectief, maar benadrukten nogmaals het multidisciplinaire karakter van de vereniging. Voor het eerst in de geschiedenis van de lustrumsymposia, werden ook parallelsessies gehouden over organisatie en samenwerking, radionuclidebeschikbaarheid, radiofarmacie en 'De frisse blik van de nucleair radioloog', waarbij enthousiast gedebatteerd werd. Deze deelname aan het wetenschappelijke gedeelte van de lustrumviering werd gecontinueerd met evenveel levendigheid voor wat betreft het sociale programma in de avonduren. Het was een dag om niet te vergeten.

De context van reflectie, verbinding en toekomstvisie opgeroepen door de lustrumcommissie voor het vieren van het 55-jarig bestaan van de NVNG, impregneert in grote mate ook deze editie van het TvNG. In het verslag van het lustrumsymposium worden alle gepresenteerde onderwerpen in woord en beeld samengevat met daarnaast ook aandacht voor de uitreiking van de Woldring Prijs 2023 aan Yvonne Derks en het erelidmaatschap van Renato Valdés Olmos. Zoals benadrukt in het lustrumsymposium zal FAPI-PET/CT, naar verwachting, één van de nieuwe oncologische gamechangers zijn. In deze editie wordt door het TvNG ruime aandacht besteed aan de opkomst van FAPI in Nederland met de publicatie van de KWF-samenvattingen van een drietal lopende projecten betreffende de identificatie van onbekende primaire maligne tumoren, het zichtbaar maken van buikholtemetastasen bij darmkanker, en de stadiëring van lokaal gevorderd maagcarcinoom. Daarnaast een systematische review van de hand van Marias Hagen et al. betreffende de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT in urogenitale maligniteiten. Vervolgens nieuws vanuit de imaging werkgroep van de stichting HOVON (Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) betreffende richtlijn standaardverslaglegging [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT bij multiple myeloom. Voorts, de samenvattingen van de proefschriften van Wouter van der Bruggen, Gilles Stormezand en Dennie Meyer, alsmede een nieuwe aflevering van Uit de Oude Doos met aandacht voor innovatie in de Nederlandse nucleaire geneeskunde en de betrokken generaties door de jaren heen. Als toetje in deze editie van het TvNG een selectie van beelden van de lustrumviering van de NVNG. Naast de officiële beelden zijn deze meer informele foto's een ware weerspiegeling van de geest van wat op 15 december 2023 op de voorgrond stond: collectieve reflectie, verbinding en toekomstvisie.



Tegen de achtergrond van een glansrijke lustrumviering van de vereniging is het TvNG het nieuwe jaar begonnen met het voornemen om in de loop van 2024 nog verder te gaan in haar interne digitale revolutie, met een steeds toegankelijker en modernere internetsite die het wetenschappelijke aanbod van het tijdschrift complementeert. Wij gaan door!

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

*Bijlschrift coverfoto:*

Lustrumsymposium NVNG op 15 december 2023.



# De opkomst van FAP-<sup>18</sup>F-PET/CT in Nederland

De introductie van de nieuwe PET-tracer [<sup>18</sup>F]F-FAPI (*Fibroblast Activation Protein Inhibitor*) heeft geleid tot de ontwikkeling van diverse klinische validatiestudies in Europa zoals recentelijk waargenomen bij het EANM-congres te Barcelona. Ook in Nederland is [<sup>18</sup>F]F-FAPI in opkomst en tijdens het lustrumcongres van de NVNG van afgelopen december werd het een van de hoofdonderwerpen. Het TvNG publiceert in deze editie de samenvattingen van drie lopende [<sup>18</sup>F]F-FAPI-projecten gesubsidieerd door het KWF Kankerbestrijding. Informatie over deze en andere belangrijke KWF-projecten is te vinden op <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase>.

## [<sup>18</sup>F]F-FAPI PET/CT voor de identificatie van onbekende primaire tumoren

### Achtergrond en probleemstelling

Patiënten met een "primaire tumor" waarvan de locatie "onbekend" is (afgekort PTO, in het Engels: carcinoma of unknown primary, afgekort CUP, hierna PTO/CUP genoemd) vormen een samengestelde groep patiënten met metastasen van onbekende oorsprong ondanks uitgebreide diagnostiek. Omdat PTO/CUP een diagnose is die pas wordt gesteld als alle mogelijke tumorlocaties zijn onderzocht, ondergaan PTO/CUP-patiënten vaak een zwaar belastend, langdurig en per definitie vruchteloos diagnostisch traject. CUP is niet zeldzaam: volgens IKNL-data wordt in Nederland bij ongeveer 1.300 patiënten (circa 25 per week) de diagnose PTO/CUP gesteld.

In de afgelopen decennia heeft de opkomst van de gecombineerde PET/CT-techniek met toepassing van radioactief suiker (in wetenschappelijke taal: "Fluor-18-2-Fluoro-Deoxy-Glucose", hierna [<sup>18</sup>F]FDG genoemd) bijgedragen aan verbetering van kankerdiagnostiek. Toch kan slechts in een derde van de patiënten met metastasen van onbekende oorsprong een primaire tumor worden geïdentificeerd. Dit ontnemt twee derde de kans op een kankersoort-specifieke behandeling ten behoeve van levensverlenging en behoud van kwaliteit van leven, wat bijdraagt aan sombere overlevingscijfers: patiënten met PTO/CUP overlijden gemiddeld binnen twee maanden. Slechts 15% is één jaar na het stellen van de diagnose nog in leven.

### Onderzoeksrichting/ voorgestelde oplossing

Wij willen de diagnostiek van primaire tumoren verbeteren middels PET/CT met een nieuwe stof: [<sup>18</sup>F]-fluoro-fibroblast-activation-protein-inhibitor ([<sup>18</sup>F]F-FAPI).

Deze tumorzoekende radioactieve stof kan aanwezigheid van het fibroblast-activeringseiwit (FAP) in beeld brengen. FAP is een eiwit dat specifiek voorkomt op kankercellen maar niet op normale lichaamscellen. [<sup>18</sup>F]F-FAPI bindt, in tegenstelling tot FDG, daarom (bijna) alleen aan kankercellen en is door een groter contrast tussen het hoge signaal in een tumor (door aanwezigheid van FAP) en het (bijna) afwezige signaal in gezonde cellen (de achtergrond) veel gevoeliger voor het opsporen van kanker.

Eerste studieresultaten laten zien dat [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT veilig is en beter presteert dan [<sup>18</sup>F]FDG in de kankerdiagnostiek. Bij enkele patiënten (case reports) met

PTO/CUP is [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT al met succes gebruikt. Gestructureerde/ grootschalige studies naar het gebruik van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT bij PTO/CUP ontbreken echter nog. Het hoofddoel van deze studie is het aantonen van de meerwaarde van dit onderzoek voor de detectie van een primaire tumor bij patiënten die na de standaard diagnostiek, inclusief [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT, nog steeds de diagnose PTO/CUP hebben.

### Relevantie

Het voorgestelde project draagt op verschillende manieren bij aan de doelstellingen van het KWF:

- Verbetering van de diagnostiek. Indien blijkt dat toepassing van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT inderdaad leidt tot het vaker identificeren van een primaire tumor, levert deze studie een veelbelovende nieuwe, minimaal invasieve en accurate beeldvormingstechniek, die zowel in derde- als tweedelijnszorg kan worden toegepast.
- Verbetering van de kwaliteit van leven, door 1) vervanging/ verkorting van het huidige, uitgebreide diagnostische traject inclusief invasieve biopsen >> vermindering van patiëntbelasting en 2) het identificeren van een primaire tumor >> een patiënt krijgt te weten welke kankersoort hij/zij heeft.
- Verbetering van de overleving, door het vaker en sneller identificeren van een primaire tumor waardoor vaker en sneller tumor-specifieke behandelingen kunnen worden gegeven.
- Kosteneffectievere zorg door verbetering, versnelling en vermindering van diagnostiek met kans op effectievere behandeling.

## Onderzoeksvragen

De hoofdvraag voor deze studie is: bij hoeveel procent van de patiënten met PTO/CUP na standaarddiagnostiek lukt het om middels [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT toch een primaire tumor aan te tonen? Secundaire vragen zijn: wat is de sensitiviteit, specificiteit, positief- en negatief voorspellende waarde van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT bij patiënten met PTO/CUP?

Tertiaire vragen zijn onder andere: wat is de impact van de uitkomst van de [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT op verdere beslissingen omtrent diagnostische en therapeutische procedures?

## Onderzoekopzet

De onderzoekers en patiëntvereniging willen samen een prospectief klinisch onderzoek verrichten waarin vijftig patiënten worden onderzocht die na het standaard diagnostisch traject inclusief [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT de diagnose PTO/CUP hebben gekregen.

Elke PTO/CUP patiënt van 18 jaar en ouder kan deelnemen via een eenmalige [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT in een van de zeven studiecentra verspreid over Nederland met toegewezen PTO/CUP-poliklinieken die recent zijn ontwikkeld in het kader van het Nationaal Zorgpad (<https://www.missietumoronbekend.nl/uncategorized/zorgpad-voor-ptogesta...>). Verwijzing naar een van deze PTO/CUP-poliklinieken kan specifiek voor dit onderzoek plaatsvinden; in dat geval gaat het om een eenmalig bezoek aan een PTO/CUP-polikliniek ten behoeve van de scan. Dit onderzoek kan ook plaatsvinden parallel aan verwijzing naar de PTO/CUP-polikliniek in het kader van andere onderzoeken die geen deel uitmaken van deze studie, zoals moleculaire analyse, of screeningsonderzoeken voor mogelijke behandeling in een klinische studie. De [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT wordt bij voorkeur uitgevoerd binnen drie weken na vervaardiging van de [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT.

Als een patiënt deelneemt, wordt de eerder vervaardigde [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT herbeoordeeld door twee onafhankelijke nucleair geneeskundigen/radiologen van een "Centrale [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT leescommissie". De vervolgens vervaardigde [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT wordt door twee andere nucleair geneeskundigen/radiologen uit een "Centrale [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT leescommissie" beoordeeld (zonder kennis van eerdere beeldvormende onderzoeken). De resultaten en conclusies van de [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT zullen ter beschikking worden gesteld aan de behandelend arts van de patiënt met een begeleidend advies voor aanvullende diagnostiek en/of behandeling binnen de reguliere zorg. Patiënten worden vervolgens maximaal zes maanden gevolgd. Aan het einde van deze periode worden de conclusies van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT gecorreleerd aan de klinische follow-up binnen een onafhankelijke 'Waarheidscommissie'. Deze commissie zal vaststellen of de [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT inderdaad een primaire tumor heeft aangetoond (dat wil zeggen of er sprake is van een werkelijk positief resultaat), dan wel of de [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT een foutief positief, dan wel werkelijk- of foutief negatief resultaat heeft laten zien, om zo de meerwaarde van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT voor de detectie van een primaire tumor te bepalen.

## Verwachte uitkomsten

We veronderstellen dat [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT in staat is om de primaire tumor te identificeren bij een aanzienlijk deel (minstens 15%) van de patiënten tot nu toe gediagnosticeerd met PTO/CUP. De resultaten van de huidige studie zullen naar verwachting bijdragen aan een significante verbetering en versnelling van de diagnostiek en daarmee ook de behandeling van CUP-patiënten, waardoor waarschijnlijk de overleving zal verbeteren.

## Omschrijving stappen nodig om resultaat te implementeren

De bevindingen van de studie zullen worden ontsloten middels wetenschappelijke artikelen en zullen worden verwerkt in de nieuwe richtlijn voor PTO/CUP en het recent ontwikkelde Nationale Zorgpad. Daarnaast zullen de resultaten via de patiëntenvereniging in begrijpelijke taal via hun eigen digitale kanalen, alsmede de websites kanker.nl en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), met patiënten worden gedeeld.

### Projectgegevens

**Projectnummer:** 14694

**Projectleider:** Sophie Veldhuijzen van Zanten, MD, PhD

**Instituut:** Erasmus MC Rotterdam

**Startdatum:** 1 april 2023

**Kankersoort:** Primaire Tumor  
Onbekend (PTO)

**Looptijd:** 48 maanden

**Projectbudget:** €686.245

KWF-informatie over dit project is te vinden op: <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/18ff-fapi-petct-voor-de-identificatie-van-onbekende-primaire-tumoren>

## De [<sup>18</sup>F]F-FAPI scan: een nieuwe techniek om uitzaaiingen in de buikholte bij patiënten met darmkanker zichtbaar te maken

### Achtergrond en probleemstelling

Bij darmkanker die (mogelijk) naar de buikholte is uitgezaaid, is het belangrijk om te weten hoeveel uitzaaiingen er zijn. Dat bepaalt namelijk of een operatie nog mogelijk is. In dit project kijken wetenschappers

of de mate van uitzaaiing met een PET-scan beter is te bepalen dan met een kijkoperatie. Een betere en minder ingrijpende methode om patiënten te selecteren die baat hebben bij een operatie is namelijk hard nodig. Darmkankerpatiënten met uitzaaiingen in de buikholte hebben een slechte prognose. De enige behandeling is operatieve verwijdering van de uitzaaiingen, gevolgd door een buikspoeling met verwarmde chemotherapie (HIPEC). Om te bepalen welke patiënten baat kunnen hebben bij zo'n (ingrijpende) openbuikoperatie, wordt eerst de PCI ('peritoneal cancer index') gemeten: de mate van tumorgroei in de buik. De huidige manier om de PCI te bepalen is een kijkoperatie (laparoscopie). Dit kan echter bijwerkingen geven en er kunnen uitzaaiingen worden gemist. Er zijn daarom betere beeldvormingstechnieken nodig om de PCI te bepalen. Gangbare beeldvormingstechnieken zoals CT en/of [<sup>18</sup>F]FDG-PET-scans zijn hiervoor ongeschikt omdat buikholte-uitzaaiingen vaak klein zijn.

### Beeldvorming bij buikholte-uitzaaiingen

Een mogelijk betere beeldvormingstechniek voor buikholte-uitzaaiingen is 'diffusie-gewogen magnetische resonantie' (DW-MRI). Om de toegevoegde waarde van DW-MRI voor het meten van de PCI te bepalen zijn de onderzoekers een grote klinische studie gestart in meerdere Nederlandse ziekenhuizen: "De DISCO-studie". Naast DW-MRI is er mogelijk nog een manier om een eiwit als 'vlag' te gebruiken. Het gaat om het eiwit FAP - dat in hoge mate aanwezig is op vrijwel alle (>90%) buikholte-uitzaaiingen. Deze vlag is op PET-scans zichtbaar te maken door een stof genaamd FAPI die goed bindt aan FAP te combineren met een radioactief deeltje (<sup>18</sup>Fluor). Met deze speurstof ([<sup>18</sup>F]F-FAPI) hebben de onderzoekers inmiddels laten zien dat de buikholte-uitzaaiingen zichtbaar zijn

op zogeheten [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT scans ([<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT).

### Doel van het onderzoek

- Vaststellen van de waarde van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT, zoals nucleair geneeskundigen die visueel beoordelen, bij het voorspellen van de PCI voorafgaand aan een operatie.
- Vaststellen van de nauwkeurigheid waarmee [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT buikholte-uitzaaiingen kan opsporen/weergeven/visualiseren/aantonen/vaststellen.
- Vaststellen van de waarde van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT bij het detecteren van uitzaaiingen buiten de buikholte.

### Hoe wordt dit onderzoek uitgevoerd?

De activiteiten in het project zijn als volgt:

- Bij 25 patiënten met buikholte-uitzaaiingen, die in aanmerking komen voor een operatie, worden een [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT, DW-MRI-scan en pathologische (weefsel) onderzoek uitgevoerd om de waarde van [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT te bepalen.
- Tijdens de operatie wordt de precieze locatie van de uitzaaiingen vastgelegd, om te bepalen in hoeverre dit overeenkomt met de DW-MRI-en [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT beelden. Met verschillende technieken worden de uitzaaiingen verder gekarakteriseerd (moleculaire kenmerken, aanwezigheid FAP, aanwezigheid afweer- en steuncellen).
- De gegevens uit werkpakket 1 en 2 worden geanalyseerd om te bepalen hoe goed de PCI-scores voorspeld kunnen worden met DW-MRI en [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT.

### Wat levert dit onderzoek op?

Als de [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT effectief blijkt te zijn, kan dit leiden tot een minder

ingrijpende en patiëntvriendelijkere manier van diagnostiek. Het kan ook onnodige chirurgische ingrepen voorkomen door betere patiëntselectie.

Tot slot kan het gebruik van radioactief FAPI helpen bij de ontwikkeling van inwendige bestraling van buikholte-uitzaaiingen (radionuclidetherapie). Door FAPI te binden aan een sterker radioactief deeltje, ga je van diagnostiek naar behandeling (bestraling) van een tumor.

#### Projectgegevens

**Projectnummer:** 14610

**Projectleider:** prof. Onno Kranenburg, MD, PhD (UMC Utrecht)

**Projectteam:** Max Lahaye, MD, PhD (The Netherlands Cancer Institute); prof. Marnix Lam, MD, PhD (UMC Utrecht); Sjoerd Elias, MD, PhD (UMC Utrecht)

**Instituut:** UMC Utrecht

**Startdatum:** 1 juni 2023

**Kankersoort:** Dikkedarmkanker (incl. endeldarmkanker)

**Looptijd:** 36 maanden

Projectbudget: €383.460,-

KWF-informatie over dit project is te vinden op: <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/de-fapi-pet-scan-een-nieuwe-techniek-om-uitzaaiingen-in-de-buikholte>

## [<sup>18</sup>F]F-FAPI-PET/CT en laparoscopie in de stadiëring van lokaal gevorderd maagcarcinoom: een prospectieve multicenter studie (PLASTIC-3-studie)

### Achtergrond en probleemstelling

De medische besluitvorming over de behandeling van



lokaal gevorderde maagkanker wordt momenteel gedaan op verschillende onderzoeken, waaronder gastroscopie, CT-scan, [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT-scan en een diagnostische kijkoperatie. CT en [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT-scan missen echter vaak uitzaaiingen. Hoewel een kijkoperatie meerwaarde heeft voor het vinden van tumordeposities in de buikholte, betreft het een invasieve diagnostische ingreep met complicatierisico's en risico op verspreiding van kankercellen. Daarnaast kan deze methode geen uitzaaiingen buiten de buikholte opsporen. Er is daarom behoefte aan een betrouwbare en niet-invasieve diagnostische methode die alle uitzaaiingen in het gehele lichaam kan opsporen.

### Onderzoeksrichting/ voorgestelde oplossing

De huidige methode om maagkanker op te sporen met een [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT-scan werkt niet goed voor sommige soorten maagkanker met een laag glucoseverbruik. Gelukkig zijn er recentelijk moleculen ontdekt genaamd FAPI, die zich richten op specifieke cellen in maagkanker (stromale fibroblasten). Met behulp van deze moleculen kan de opsporing van uitzaaiingen in maagkanker worden verbeterd zonder dat er invasieve procedures nodig zijn. Dit kan leiden tot betere zorg voor patiënten met maagkanker.

### Relevantie

We moeten de diagnostiek van maagkanker verbeteren, zodat we patiënten met lokaal gevorderde maagkanker beter kunnen adviseren om de beste behandeling te kunnen kiezen voor hun specifieke situatie. Hierdoor zullen patiënten alleen (belastende) behandelingen ondergaan die echt nodig zijn en waar ze ook daadwerkelijk baat bij hebben.

### Onderzoeksvragen

De belangrijkste vraag is of [<sup>18</sup>F]-FAPI-PET/CT uitzaaiingen van lokaal gevorderde maagkanker betrouwbaar op kan sporen, zonder dat het invasief is. Andere vragen zijn of deze scan minder belastend is voor patiënten en of het kan helpen om kosten te besparen in het diagnostische- en behandeltraject van maagkanker. Ook wordt onderzocht hoe deze nieuwe techniek precies werkt op celniveau.

### Onderzoeksoepzet

Ongeveer 250 patiënten met lokaal gevorderde maagkanker die geschikt zijn voor een operatie kunnen deelnemen aan dit onderzoek. We zullen de [<sup>18</sup>F]-FAPI-PET/CT vergelijken met de andere diagnostische methoden om uitzaaiingen op te sporen. Als de [<sup>18</sup>F]-FAPI-PET/CT betrouwbaar blijkt, zullen we ook de kosteneffectiviteit ervan onderzoeken. We zullen ook weefselmonsters van de patiënten bestuderen om meer te weten te komen over de eigenschappen van maagkanker en hoe deze zich verhouden tot de scanresultaten.

### Verwachte uitkomsten

We veronderstellen dat [<sup>18</sup>F]-FAPI-PET/CT het aantal diagnostische kijkoperaties en het aantal niet zinvolle maagoperaties aanzienlijk zal verminderen. Hopelijk leidt dit tot minder patiëntbelasting, optimalisering van het behandeltraject met een betere uitkomst, een betere kwaliteit van leven en een kostenbesparing in de gezondheidszorg.

### Omschrijving stappen nodig om resultaat te implementeren

Als [<sup>18</sup>F]-FAPI-PET/CT waardevol blijkt, dan zal implementatie van deze scan in de klinische praktijk resulteren in een accuratere en patiëntvriendelijkere, kosten-effectievere methode van diagnostiek.

Door betere diagnostiek zullen minder patiënten onnodig zware behandelingen ondergaan en zullen meer patiënten profijt hebben van het gekozen behandeltraject. De samenwerking met Cyclotron Noordwest BV en SOFIE iTheranostics garandeert een centrale productie van [<sup>18</sup>F]-FAPI, wat nationale distributie, implementatie en standaardisatie van de techniek sterk zal stimuleren. Vanwege al deze redenen zal deze techniek, indien succesvol gebleken, snel geïmplementeerd kunnen worden in de standaard zorg.

#### Projectgegevens

**Projectnummer:** 15400

**Projectleider:** prof. Lioe-Fee de Geus-Oei, MD, PhD (Leiden University Medical Center / University of Twente)

**Projectteam:** Stijn Crobach MD, PhD (Leiden University Medical Center); Lukas Hawinkels, PhD (Leiden University Medical Center); prof. Jelle Ruurda, MD, PhD (UMC Utrecht); Wilma Mesker, MD, PhD (Leiden University Medical Center); Dennis Vriens (Leiden University Medical Center), MD, PhD; Sopany Saing, PhD (University of Twente); Marije Slingerland, MD, PhD (Leiden University Medical Center)

**Instituut:** LUMC Leiden

**Startdatum:** 1 februari 2024

**Kankersoort:** Overige kankersoorten

**Looptijd:** 60 maanden

Projectbudget: €1.458.760,-

KWF-informatie over dit project is te vinden op: <https://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase/fapi-petct-en-laparoscopie-in-de-stadierung-van-lokaal-gevorderd> ♦

# De diagnostische waarde van Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT in urogenitale maligniteiten - een systematische review

M.J. Hagens, MD<sup>1</sup>; P.J. van Leeuwen, MD, PhD<sup>1</sup>; M. Wondergem, MD, PhD<sup>2</sup>; T.N. Boellaard, MD, PhD<sup>3</sup>; Prof. F. Sanguedolce, MD, PhD<sup>4</sup>; D.E. Oprea-Lager, MD, PhD<sup>5</sup>; Prof. A. Bex, MD, PhD<sup>1</sup>; Prof. A.N. Vis, MD, PhD<sup>6</sup>; Prof. H.G. van der Poel, MD, PhD<sup>1</sup>; L.S. Mertens, MD, PhD<sup>1</sup>, in collaboration with the EAU Section of Urological Imaging

<sup>1</sup>Afdeling Urologie, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam; <sup>2</sup>Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar; <sup>3</sup>Afdeling Radiologie, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam; <sup>4</sup>Afdeling Urologie, Fundació Puigvert, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spanje; <sup>5</sup>Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam; <sup>6</sup>Afdeling Urologie, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam

## Abstract

Nauwkeurige stadiëring van urogenitale maligniteiten is van cruciaal belang. Ondanks dat deze stadiëring over de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd is, blijven er uitdagingen bestaan. Deze systematische review geeft een overzicht van de bestaande literatuur met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten. Een systematische zoekopdracht werd uitgevoerd in Embase en Medline. De daaropvolgende methodologie volgde de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) richtlijnen. Middels een narratieve synthese van de geïncorporeerde studies en beschrijvende statistieken werden de gegevens samengevat. Studies werden kritisch beoordeeld met behulp van een aangepaste versie van een instrument voor kwaliteitsbeoordeling van case reports. In totaal werden 22 retrospectieve studies geïncorporeerd, welke de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten

onderzochten, waaronder prostaatscarinomen, urothelcarinomen van de blaas en bovenste urinewegen, niercelcarinomen, en testiscarcinomen. FAPI-PET/CT kon lokale en gemetastaseerde ziekte (lymfogeen, ossaal of visceraal) effectief visualiseren dankzij een hoge *tumor-to-background ratio* (TBR), zelfs in moeilijke gevallen zoals PSMA-negatieve prostaatscarinomen. Vergeleken met FDG- en PSMA-PET/CT liet FAPI-PET/CT wisselende resultaten zien, waarbij zowel meer als minder metastasen werd gedetecteerd. De fysiologische renale klaring van FAPI-radiotracers belemmerde de visualisatie van veel urothelcarinomen van de blaas en bovenste urinewegen. Huidig onderzoek wijst op het potentieel van FAPI-PET/CT om zowel lokale als gemetastaseerde ziekte effectief te visualiseren bij geselecteerde patiënten met urogenitale maligniteiten. Echter, gezien de schaarsheid aan en lage kwaliteit van gegevens is voorzichtigheid bij het interpreteren van deze bevindingen geboden.

## Introductie

Nauwkeurige stadiëring van urogenitale maligniteiten is van cruciaal belang (1-6). De recente vooruitgang op het gebied van moleculaire beeldvorming, zoals fluorodeoxyglucose (FDG) en prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) positronemissietomografie/computertomografie (PET/CT), heeft de stadiëring van urogenitale maligniteiten aanzienlijk verbeterd (7-9). Echter, er blijven uitdagingen bestaan. Huidige modaliteiten hebben een relatief lage sensitiviteit, waardoor niet alle metastasen worden gedetecteerd, ook kunnen er fout-positieven optreden door fysiologische opname in weefsels die buiten het interessegebied vallen of door (postoperatieve) ontsteking, en soms is er een gebrek aan PSMA-expressie. Het onderzoeken van alternatieven beeldvormingsmodaliteiten is daarom essentieel (10-12).

Tumoren bevatten een diversiteit aan celtypen en bestaan niet uitsluitend uit neoplastische cellen (figuur 1) (13). *Cancer-associated fibroblasts* zijn overvloedig aanwezig in tumoren en vervullen diverse cruciale functies, waaronder het stimuleren van tumorgroei, celinvasie en metastasering, angiogenese, en

het reguleren van de immuunrespons (14). Het merendeel van deze *cancer-associated fibroblasts* onderscheidt zich door overexpressie van het *fibroblast activation protein* (FAP), wat hen een aantrekkelijk doelwit maakt voor moleculaire beeldvormingstechnieken (15,16). Onlangs is een FAP-inhibitor (FAPI) geïdentificeerd die na labeling met positron emitterende isotopen tumoren in vivo kon visualiseren met PET/CT-beeldvorming (17). Recente publicaties hebben aangetoond dat FAPI-PET/CT sterke positieve signalen oplevert bij verschillende maligniteiten, zonder de beperkingen van FDG- en PSMA-PET/CT (18-20). In deze review evalueren we systematisch de huidige literatuur met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT voor urogenitale maligniteiten.

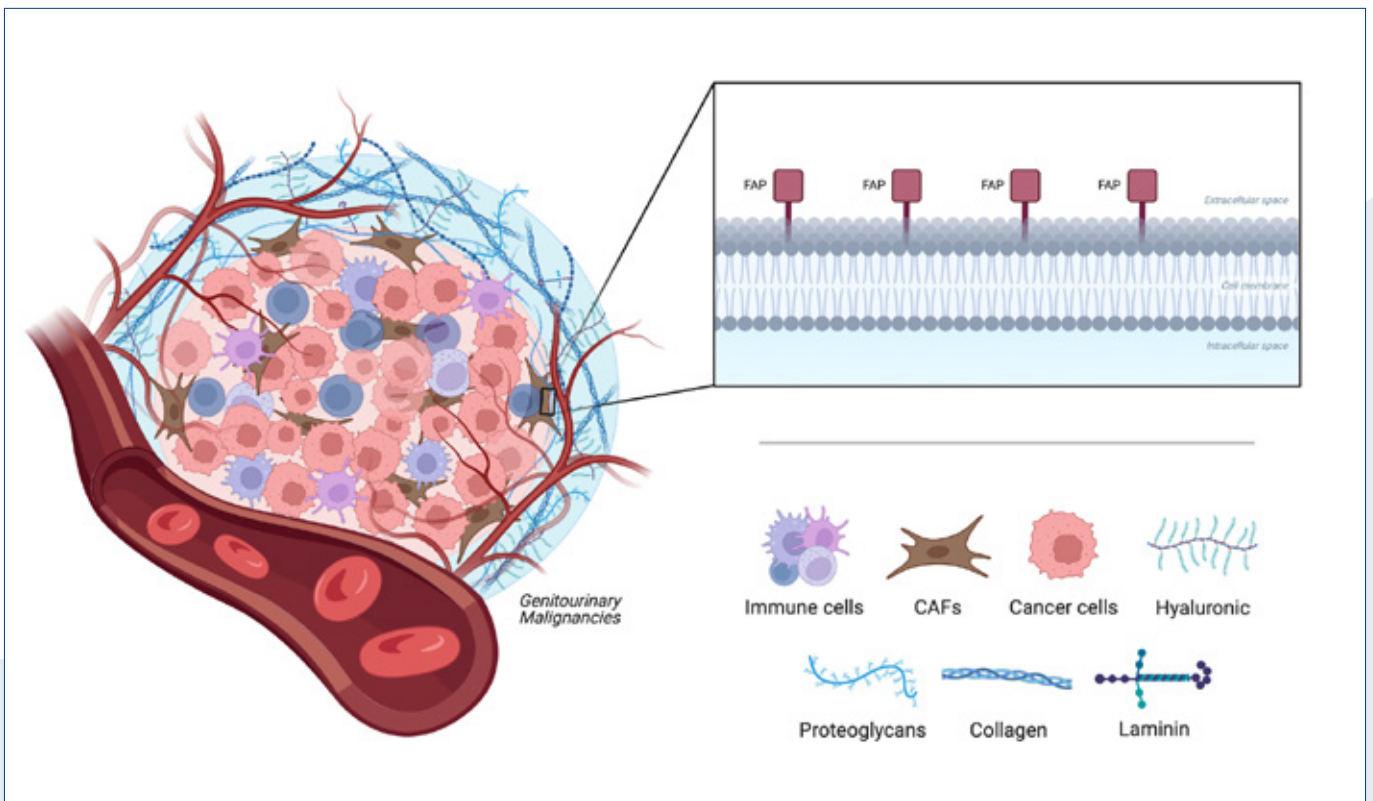
**Methode**

Een systematische zoekopdracht werd uitgevoerd in Embase en Medline. Er is gezocht naar Engelstalige artikelen binnen publicaties die verschenen zijn in de afgelopen 10 jaar. Er werden geen andere beperkingen toegepast. De volledige zoekopdrachten zijn bijgevoegd als aanvullend materiaal (Supplement Bestand 1). De daaropvolgende methodologie volgde de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) richtlijnen (21). Studies werden geïncludeerd als ze de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT onderzochten bij patiënten met urogenitale maligniteiten. Publicaties werden uitgesloten als ze betrekking hadden op niet-klinische resultaten en waren gepubliceerd als ingezonden brieven, redactionele artikelen, studieprotocollen,

commentaren of 'grijze' literatuur. Ten slotte, als meerdere studies resultaten van overlappende cohorten rapporteerden, werd alleen de meest recente publicatie opgezocht.

**Review proces en data extractie**

De screening van abstracts en volledige teksten en de daaropvolgende gegevensextractie werden onafhankelijk van elkaar uitgevoerd door twee auteurs (M.J.H. en L.S.M.). Verschillen tussen beoordelaars werden door discussie opgelost. Relevante referentielijsten van publicaties werden handmatig gescreend om verdere studies te identificeren. Het PRISMA-stroomschema dat het systematische reviewproces beschrijft, met het aantal geïdentificeerde artikelen dat in elke fase werd geïncludeerd of geëxcludeerd, wordt weergegeven



Figuur 1. Grafische voorstelling van de tumor microenvironment met cancer associated fibroblasts (CAFs) en hun overexpressie van fibroblast activation protein (FAP). Gemaakt met BioRender.com.

in figuur 2. Dezelfde twee auteurs hebben de data-extractie uitgevoerd en middels kruiscontroles de nauwkeurigheid ervan gewaarborgd.

### Kwaliteitsbeoordeling en statistische analyse

Middels een narratieve synthese van de geïncludeerde studies en beschrijvende statistieken werden de gegevens samengevat. De diagnostische waarde van FAPI-PET/CT werd beschreven met betrekking tot haar vermogen om gemetastaseerde ziekte te detecteren en werd indien mogelijk vergeleken met huidige moleculaire beeldvormingsmodaliteiten en beschikbare histopathologische resultaten. Een meta-analyse werd niet uitgevoerd, vanwege de verwachte heterogeniteit van de opgenomen studies. Ervan uitgaande dat geïdentificeerde rapporten

voornamelijk niet-gerandomiseerde studies zouden omvatten, zoals cohortstudies en casusrapporten, werden geïdentificeerde studies kritisch beoordeeld met behulp van een aangepaste versie van een instrument voor kwaliteitsbeoordeling van casusrapporten (22).

### Resultaten

In totaal kwamen 22 studies in aanmerking voor inclusie, waarvan alle retrospectief waren en met een hoog of onduidelijk risico op bias (19,23-43). Supplement Tabel 1 geeft een samenvatting van de kwaliteitsbeoordeling. Opgenomen studies richtten zich op het beoordelen van de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten, waaronder prostaatcarcinomen, urotheelcarcinomen van de

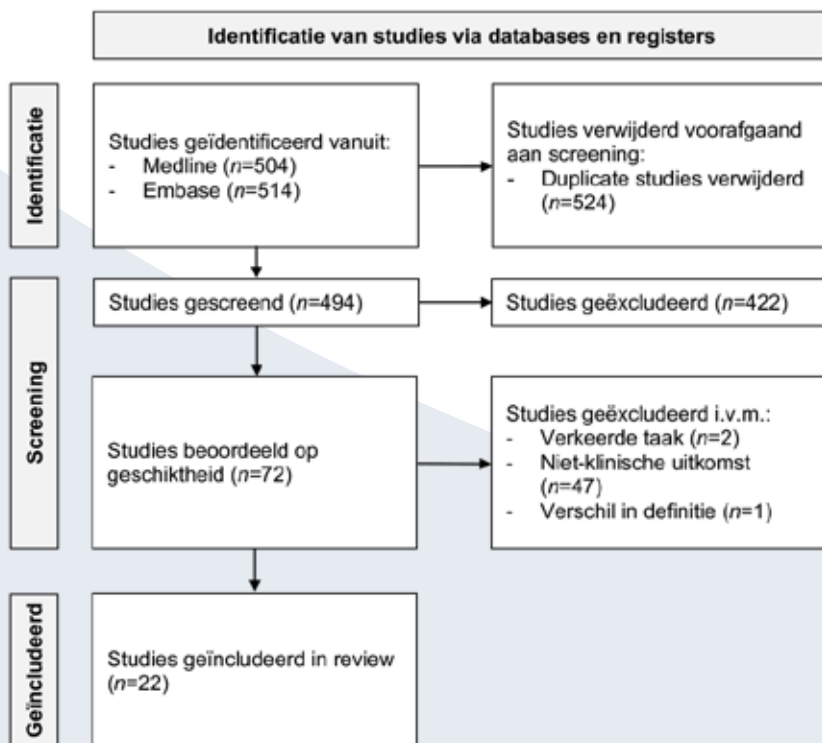
blaas en bovenste urinewegen, niercelcarcinomen en testiscarcinomen. Deze systematische review omvatte in totaal 69 patiënten. Tabel 1 presenteert artikelinformatie, populatiekenmerken, en details over moleculaire beeldvorming gegroepeerd per tumortype.

### FAPI-PET/CT in prostaatcarcinomen

Twaalf studies beschreven FAPI-PET/CT voor stadiëring van prostaatcarcinomen. Het merendeel van de studies omvatte een reeds bekende gemetastaseerde populatie met een voorgeschiedenis van eerdere behandelingen (19,29,34,37,40-42). FAPI-PET/CT kon metastasen (lymfogeen, ossaal of visceraal) effectief visualiseren dankzij een hoge *tumorto-background ratio* (TBR). Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten kon de primaire tumor eveneens goed gevisualiseerd worden (23,26,28,31,32). In vergelijking met andere moleculaire beeldvormingsmodaliteiten, zoals FDG en PSMA PET/CT, laat FAPI-PET/CT wisselende resultaten zien, waarbij zowel meer als minder metastasen werd gedetecteerd (23,26,29,34,40-42). Vooral in verder gevorderde stadia van prostaatcarcinomen laat FAPI-PET/CT goede diagnostische resultaten zien (37,40-42). Interessant is dat zelfs bij patiënten met PSMA-negatieve tumoren, FAPI-PET/CT lokale en gemetastaseerde ziekte kon visualiseren (26,37,40,42). Histopathologische onderbouwing was beperkt beschikbaar, met name vanwege de reeds bekende gemetastaseerde populatie. Indien histopathologische resultaten wel beschikbaar waren, werd deze bevestiging beperkt tot de primaire tumor.

### FAPI-PET/CT in urotheelcarcinomen van de blaas en bovenste urinewegen

Vier studies beschreven FAPI-PET/CT voor stadiëring van



Figuur 2. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis stroomdiagram met de resultaten van de zoekopdrachten en de selectie van volledige onderzoeken die in de review zijn opgenomen.

Bijlage:Tabel 1. Samenvatting van geïncludeerde onderzoeken naar FAPI PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten

Identificatie	Methodologie		Histopathologie		Bevindingen op moleculaire beeldvorming		
	Ontwerp	n	Type histologie	Stadium van ziekte	Setting	FAPI-radiotracer	Evaluatie van ziekte
<b>Prostaatcarcinoom</b>							
<i>Kratochwil et al. (19)</i>	CS	16	Neuro-endocrien carcinoom en adenocarcinoom	NB	NB	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Cai et al. (23)</i>	CR	1	Gemengd grootcellig neuro-endocrien-acinair adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan PSMA PET/CT. FDG PET/CT bleek aan de andere kant superieur aan zowel FAPI als PSMA PET/CT, omdat er meer gemetastaseerde laesies werden gevisualiseerd in de lever.
<i>Pang et al. (26)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij evenveel gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT.
<i>Tatar et al. (28)</i>	CR	1	Signet ring-like cell carcinoma	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Tatar et al. (29)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gelokaliseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Zonder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT. De primaire laesie werd echter duidelijker gevisualiseerd op FDG PET/CT.
<i>Xu et al. (31)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Onbekend*	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij evenveel (gemetastaseerde) laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT.
<i>Yang et al. (32)</i>	CR	1	Solitaire fibreuze tumor	Gelokaliseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Zonder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met FDG PET/CT. De primaire laesie werd echter duidelijker gevisualiseerd op FDG PET/CT.
<i>Aryana et al. (34)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met minder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT inferieur aan PSMA PET/CT. Gemetastaseerde laesies werden echter wel duidelijker gevisualiseerd door FAPI PET/CT.
<i>Kesch et al. (37)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Kessel et al. (40)</i>	CS	6	Neuro-endocrien carcinoom en adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met zowel meer als minder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT noch superieur noch inferieur te zijn aan FDG PET/CT.
<i>Isik et al. (41)</i>	CR	2	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT. PSMA PET/CT detecteerde daarentegen meer gemetastaseerde laesies bij de ene patiënt en minder bij de andere.



<i>Khreish et al. (42)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan zowel FDG als PSMA PET/CT
<b>Urotheelcarcinoom van de Blaas en Bovenste Urinewegen</b>							
<i>Novruzov et al. (25)</i>	CS	8	Urotheelcarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring en herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04 and -46	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT
<i>Unterrainer et al. (30)</i>	CS	15	Urotheelcarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring en herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Dendl et al. (33)</i>	CS	4	Urotheelcarcinoom	Gelokaliseerd en gemetastaseerd	Stadiëring en herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04, -46 and -74	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Viergever et al. (43)</i>	CS	2	Urotheelcarcinoom	Gemetastaseerd	Staging	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT
<b>Niercelcarcinoom</b>							
<i>Kratochwil et al. (19)</i>	CS	1	Niercelcarcinoom NNO	NB	NB	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Dong et al. (24)</i>	CR	1	Niercelcarcinoom sarcomatoid	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Pang et al. (27)</i>	CR	1	Chromofob niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT. Daarnaast werd de primaire tumor wel met FAPI PET/CT gevisualiseerd en niet met FDG-PET/CT.
<i>Civan et al. (35)</i>	CR	1	Papillair niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij evenveel gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT.
<i>Xie et al. (38)</i>	CR	1	Chromofob niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan zowel FDG als PSMA PET/CT
<i>Yang et al. (39)</i>	CR	1	Heldercellig niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<b>Testiscarcinoom</b>							
<i>Kaplan et al. (36)</i>	CR	1	Gemengde kiemceltumor	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij een gelijke detectie van gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT alsnog superieur aan FDG PET/CT. Gemetastaseerde laesies werden duidelijker gevisualiseerd middels FAPI PET/CT.

Gegevens van geïnccludeerde studies over methodologie, patiëntenpopulatie en bevindingen bij moleculaire beeldvorming. *FAPI* fibroblast activation protein inhibitor, *PET/CT* positron emission tomography/computed tomography, *CR* case report, *CS* case series, *FDG* fluorodeoxyglucose, *PSMA* prostaat-specifiek membraanantigeen, *NB* gegevens niet beschikbaar, *NNO* niet nader omschreven. \*Er werd abnormale opname waargenomen in een intracraniale laesie, hoewel gemetastaseerde ziekte niet werd vastgesteld.

urotheelcarcinomen. Het merendeel van de studies omvatte urotheelcarcinomen van de blaas, waarbij het vaak een nieuw gediagnosticeerde populatie betrof (25,30,33,43). De hoge TBR faciliteert een uitstekende visualisatie van metastasen (25,30,33,43). Echter, vanwege het verhoogde achtergrondsignaal in de urine als gevolg van renale klaring, waren primaire tumoren in de blaas en de bovenste urinewegen vaak niet zichtbaar (25,30,33). Op vergelijkbare wijze vormden lymfeklieren in nabijheid van de urinewegen een soortgelijke uitdaging (30). FAPI-PET/CT liet verbeterde diagnostische resultaten zien ten opzichte van FDG-PET/CT. Het identificeerde meer metastasen en herclassificeerde verdachte laesies op FDG-PET/CT correct als niet-verdacht (25,30,43). Histopathologische onderbouwing was ook in deze studies beperkt beschikbaar. *Unterrainer et al.* toonden aan dat FAPI-PET/CT lymfekliermetastasen nauwkeurig kon identificeren; slechts in één geval, uit 6 die een lymfeklierdissectie ondergingen, werd een histopathologisch bevestigde lymfeklier gemist (30).

#### **FAPI-PET/CT in niercelcarcinomen**

Zes studies beschreven FAPI PET/CT voor stadiëring van niercelcarcinomen, waarbij verschillende subtypes onderzocht zijn (sarcomatoïd, chromofobe, papillaire en heldercellig) (19,24,27,35,38,39). Het betrof zowel een nieuw gediagnosticeerde als reeds bekende gemetastaseerde patiëntenpopulatie. Ook bij nierceltumoren werd een uitstekende visualisatie van zowel de primaire als de gemetastaseerde laesie beschreven, met uitzondering van *Kratochwil et al.*. Vanwege het gebrek aan fysiologische cerebrale opname bij FAPI-radiotracers kon zelfs een solitaire metastase in de choroid plexus gedetecteerd worden (39). FAPI-PET/CT identificeerde evenveel

of meer metastasen ten opzichte van FDG-PET/CT. Indien de primaire laesie niet werd gevisualiseerd op FDG-PET/CT, kon deze op FAPI-PET/CT wel goed gevisualiseerd worden (27). Vanwege hogere TBR's van FAPI-radiotracers werd eveneens een verbeterde delineatie van laesies waargenomen. Histopathologische onderbouwing van FAPI-positieve laesies was ditmaal wel aanwezig; verdachte laesies werden consequent bevestigd als maligniteiten (24,27,39).

#### **FAPI-PET/CT in testiscarcinomen**

De diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij testiscarcinomen is slechts één keer onderzocht, bij een patiënt met een gemetastaseerde gemengde kiemceltumor (36). In tegenstelling tot eerdergenoemde urogenitale maligniteiten, toonde deze studie slechts een matige visualisatie van de tumor. Desalniettemin was de visualisatie wel verbeterd ten opzichte van FDG-PET/CT. Helaas was ook hier geen histopathologische onderbouwing beschikbaar.

#### **Discussie**

Moleculaire beeldvormingstechnieken zijn van diagnostische waarde bij verschillende urogenitale maligniteiten (7,44,45). Echter blijven er uitdagingen bestaan, waardoor er continu naar nieuwe beeldvormingsmodaliteiten wordt gezocht. Deze systematische review vat de bestaande literatuur samen met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij urogenitale maligniteiten. Het geven van definitieve conclusies over de waarde ervan in de stadiëring van zowel lokale als gemetastaseerde ziekte wordt beperkt door het lage aantal patiënten en de over het algemeen lage kwaliteit van geïncludeerde studies. Desalniettemin biedt deze uitgebreide review waardevolle inzichten voor toekomstig onderzoek. Het is duidelijk dat onderzoek

naar FAPI-PET/CT nog in de kinderschoenen staat. In tegenstelling tot urogenitale maligniteiten, heeft onderzoek naar de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT in andere tumorsoorten reeds significant vooruitgang geboekt (46-52). FAPI-PET/CT heeft met name potentieel getoond bij gastro-intestinale en pulmonale maligniteiten. De verbeterde prestaties in vergelijking met FDG-PET/CT bij het identificeren van primaire tumoren, lokale recidieven, lymfeklierbetrokkenheid en diverse gemetastaseerde laesies benadrukken de potentiële waarde ervan (46-52). Echter, de impact van FAPI-PET/CT op het therapeutische beleid van urogenitale maligniteiten is nog onbekend. Aankomende klinische onderzoeken, zoals geregistreerd op ClinicalTrials.gov, omvatten niet enkel de gastro-intestinale en pulmonale maligniteiten, maar juist een breder spectrum aan maligniteiten (mamma-, ovarium-, prostaat- en urotheelcarcinomen). Bij disseminatie-onderzoek van urogenitale maligniteiten worden zowel voordelen als nadelen van FAPI-PET/CT gezien (19,33,53-55). Een belangrijk voordeel is de hoge TBR, waardoor nauwkeurige visualisatie van tumoren mogelijk is. Een ander groot voordeel is de minimale accumulatie van FAPI-radiotracers in het abdomen en het darmkanaal, waardoor gemetastaseerde ziekte in deze gebieden (d.w.z. peritoneale metastasen) beter kan worden opgespoord (33,43,54-58). Nadelen die over het algemeen geassocieerd worden met FAPI-radiotracers hebben te maken met de renale klaring, een kenmerk dat gedeeld wordt met FDG en bepaalde PSMA-radiotracers. De urineactiviteit die gepaard gaat met FAPI-PET/CT beperkt de zichtbaarheid van primaire tumoren in de blaas en de bovenste urinewegen (30,56,57,59). Desalniettemin suggereert de snelle en intense opname van FAPI-radiotracers in tumoren, vaak al binnen

tien minuten na toediening van de tracer, een mogelijke oplossing (33). Door vroegtijdige acquisitie van PET-beelden, nog voordat renale klaring van FAPI-radiotracers optreedt, kan de invloed van urineactiviteit worden verminderd.

Een vergelijking van FAPI-PET/CT met PSMA- en FDG-PET/CT bij urogenitale maligniteiten levert belangrijke inzichten op. FAPI PET/CT onderscheidt zich door juist niet de metabole activiteit, maar specifiek de *tumor microenvironment* te visualiseren. Hierdoor verbetert de visualisatie van tumoren in uitdagende situaties, zoals bij hersenmetastasen van nierceltumoren, en biedt het de mogelijkheid om reactieve en gemetastaseerde lymfeklieren van elkaar te onderscheiden (25,30,39,60). FAPI-PET/CT liet wisselende resultaten zien, wat wijst op mogelijke afhankelijkheid van FAP-expressie; FAP-expressie neemt aanzienlijk toe met ziekteprogressie, waarbij de laagste expressie bij goedaardige en indolente patiënten wordt gezien (37,61). Aangezien FAPI-PET/CT ook juist goede resultaten liet zien in PSMA-negatieve prostaatacarinomen, wordt de suggestie gewekt dat FAPI-PET/CT mogelijk meer diagnostische waarde heeft in gevorderde ziektestadia en in deze specifieke subset (26,37,40,42). FAPI-PET/CT is daarnaast niet vrij van fout-positieve bevindingen. Ondanks dat FAP-overexpressie voornamelijk voorkomt bij maligniteiten, kan het ook aanwezig zijn tijdens *extracellular matrix remodeling*, wondgenezing en andere goedaardige aandoeningen, zoals artritis, fibrose, atherosclerose, auto-immuunziekten en metabole aandoeningen (15,31). Fout-negatieve en fout-positieve bevindingen blijven derhalve mogelijk met FAPI-PET/CT; echter, hun percentages kunnen middels deze review niet betrouwbaar worden beoordeeld vanwege het beperkte aantal patiënten en het ontbreken van histopathologische onderbouwing.

Ook al heeft FAPI-PET/CT veelbelovende resultaten laten zien bij urogenitale maligniteiten, niet alle urogenitale maligniteiten zijn in deze review aan bod gekomen. Zo zijn de meer zeldzame urogenitale maligniteiten niet meegenomen, zoals het urachuscarcinoom, het urethracarcinoom of het plaveiselcelcarcinoom van de penis. Studies naar de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij deze zeldzame maligniteiten werden niet geïdentificeerd of waren niet geschikt voor inclusie. Bevindingen met betrekking tot de toepassing van FAPI-PET/CT bij plaveiselcelcarcinomen van de penis zijn echter wel gerapporteerd als conferentieabstract (62). *Eismann et al.* beschreef de succesvolle identificatie van alle histopathologisch bevestigde lymfekliermetastasen door FAPI-PET/CT. Bij de helft van hun patiënten werd traceropname van FAPI waargenomen in primaire laesies, terwijl bij de overige helft de visualisatie van primaire laesies werd bemoeilijkt door verhoogde urineactiviteit - een patroon dat in overeenstemming is met eerdere observaties (30,56,57). Verbeterde beeldvormingsprotocollen kunnen de visualisatie van primaire laesies verbeteren, hoewel deze resultaten nog worden afgewacht (62). Naast diagnostische mogelijkheden biedt FAP eveneens een aangrijpingspunt voor therapeutische mogelijkheden. De hoge TBR en de lange retentietijd van FAPI-radiotracers maken therapeutische toepassingen mogelijk; labeling van FAPI-radiotracers met alfa- of bèta-emitterende isotopen resulteert in een krachtig therapeutisch middel (63). Momenteel richt onderzoek zich voornamelijk op het beoordelen van de haalbaarheid, biodistributie en dosimetrie van op FAPI-gebaseerde therapieën bij verschillende maligniteiten (64). Hoewel gegevens over dergelijke therapieën bij urogenitale maligniteiten beperkt

zijn, groeit het besef van de mogelijke voordelen ervan. Dit geldt met name voor personen voor wie de huidige therapeutische opties onvoldoende of ongeschikt zijn (bijvoorbeeld bij het ontbreken van PSMA-expressie) (28,30,33,34,35,40-42). Vanwege de nieuwe aard van deze beeldvormingsmodaliteit is onze review met name beperkt door de retrospectieve aard van alle geïnccludeerde onderzoeken, die voornamelijk bestaan uit case reports, case series en retrospectieve cohortonderzoeken. Derhalve zijn inherente limitaties zoals selectiebias en publicatiebias aanwezig. De opgenomen studies vertoonden allemaal een significant of onduidelijk risico op bias en misten een gestandaardiseerde benadering voor het rapporteren van uitkomsten. Bovendien zijn de bevindingen op FAPI-PET/CT nog niet gevalideerd vanwege het gebrek aan histopathologische bevestiging of vervolgebeldvorming. Verder was het totale aantal onderzochte patiënten minimaal en werd er aanzienlijke heterogeniteit waargenomen, waardoor het onmogelijk was om conclusies te trekken of uitspraken te doen over de sensitiviteit of specificiteit van FAPI-PET/CT. Deze huidige bevindingen onderstrepen de beperkingen van het huidige onderzoek en benadrukken de noodzaak van zorgvuldige en uitgebreide verkenning en documentatie van deze nieuwe beeldvormingsmodaliteit in de context van urogenitale maligniteiten.

## Conclusie

Deze systematische review geeft een overzicht van de bestaande literatuur met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten, en benadrukt de beperkte beschikbaarheid en lage kwaliteit van de gegevens. Huidig onderzoek wijst op het potentieel

van FAPI-PET/CT om zowel lokale als gemetastaseerde ziekte effectief te visualiseren bij geselecteerde patiënten met urogenitale maligniteiten. Vooralsnog lijkt het gebruik van FAPI-PET/CT het meest geschikt voor onderzoeksdoeleinden totdat de diagnostische waarde ervan in de klinische praktijk is vastgesteld. ♦

## Referenties

- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79:243-62
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79:82-104
- Brouwer OR, Albersen M, Parnham A, et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology Collaborative Guideline on Penile Cancer: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023;83:548-60
- Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82:399-410
- Patrikidou A, Cazzaniga W, Berney D, et al. European Association of Urology Guidelines on Testicular Cancer: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023;S0302-2838(23)02732-X
- Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023;84:49-64
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395:1208-16
- Richters A, van Ginkel N, Meijer RP, et al. Staging fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for muscle-invasive bladder cancer: a nationwide population-based study. *BJU Int.* 2023;132:420-7
- Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, Versleijen MWJ, et al. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography Has High Diagnostic Value for Pelvic and Distant Staging in Patients with High-risk Penile Carcinoma. *Eur Urol Focus.* 2022;8:98-104
- Einerhand SMH, Zuur LG, Wondergem MJ, et al. The Implementation of FDG PET/CT for Staging Bladder Cancer: Changes in the Detection and Characteristics of Occult Nodal Metastases at Upfront Radical Cystectomy? *J Clin Med.* 2023;12:3367
- Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int.* 2009;104:640-4
- Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, et al. Pelvic lymph-node staging with 18F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:509-20
- Valkenburg KC, de Groot AE, Pienta KJ. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:366-81
- Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:839-49
- Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, et al. FAP and FAPI-PET/CT in Malignant and Non-Malignant Cancers (Basel). 2021;13:4946
- Costa A, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, et al. Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2018;33:463-79.e10
- Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, et al. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4:491-6
- Lindner T, Loktev A, Giesel F, et al. Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2019;4:16
- Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-5
- Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med.* 2019;60:386-92
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097
- Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus.* 2016;25:1520-31
- Cai J, Xu W, Meng T, et al. Visualization of Intermetastatic Heterogeneity in Mixed

- Neuroendocrine Carcinoma-Acinar Adenocarcinoma of the Prostate by 68 Ga-PSMA, 68 Ga-FAPI, and 18 F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2023;48:743-5
24. Dong A, Yang B, Bai Y, et al. 68 Ga-FAPI-04 PET/CT in a Small Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma With Widespread Metastases. *Clin Nucl Med.* 2023;48:457-9
  25. Novruzov E, Dendl K, Ndlovu H, et al. Head-to-head Intra-individual Comparison of [68Ga]-FAPI and [18F]-FDG PET/CT in Patients with Bladder Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2022;24:651-8
  26. Pang Y, Meng T, Xu W, et al. 68 Ga-FAPI PET/CT Detected Non-PSMA/FDG-Avid Primary Tumor in De Novo Metastatic Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2022;47:1108-11
  27. Pang Y, Wei J, Shang Q, et al. 68Ga-Fibroblast Activation Protein Inhibitor, a Promising Radiopharmaceutical in PET/CT to Detect the Primary and Metastatic Lesions of Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2021;46:177-9
  28. Tatar G, Baykal Koca S, et al. 68 Ga-FAPI-04 PET/CT In Primary Signet Ring-Like Cell Carcinoma of Prostate With Bone Metastases. *Clin Nucl Med.* 2023;48:e188-9
  29. Tatar G, Ergül N, Baloğlu MC, et al. 68Ga-PSMA and 68Ga-FAPI-04 PET/CT Findings With 18F-FDG PET/CT in a Patient With Recurrent Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2023;48:e135-7
  30. Unterrainer LM, Lindner S, Eismann L, et al. Feasibility of [68Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:3571-80
  31. Xu T, Zhao Y, Ding H, et al. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in a case of prostate cancer with shoulder arthritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1254-5
  32. Yang T, Zhu R, Guo Z, et al. Solitary Fibrous Tumor of the Prostate Shown on FAPI PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2023;48:530-1
  33. Dendl K, Finck R, Giesel FL, et al. FAP imaging in rare cancer entities-first clinical experience in a broad spectrum of malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:721-31
  34. Aryana K, Manafi-Farid R, Amini H, et al. 68 Ga-FAPI-46 PET/CT in a Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patient With Low PSMA Expression. *Clin Nucl Med.* 2022;47:972-3
  35. Civan C, Isik EG, Karadogan S, et al. 68 Ga-FAPI-04 PET/CT and 18 F-FDG PET/CT in Metastatic Papillary Renal Cell Cancer. *Clin Nucl Med.* 2023;48:e223-4
  36. Kaplan İ, Can C, Güzel Y, et al. 68 GA-FAPI-04 PET/CT Versus 18 F-FDG PET/CT in Imaging of Malignant Mixed Germ Cell Testicular Tumor. *Clin Nucl Med.* 2023;48:e195-7
  37. Kesch C, Yirga L, Dendl K, et al. High fibroblast-activation-protein expression in castration-resistant prostate cancer supports the use of FAPI-molecular theranostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;49:385-9
  38. Xie F, Fu L, Zhou W. Superiority of 68Ga-FAPI-04 in Delineation of Soft Tissue and Liver Metastases in Chromophobe Renal Cell Carcinoma for Restaging. *Clin Nucl Med.* 2022;47:e758-9
  39. Yang J, Dong A, Zuo C. 68Ga-FAPI-04 PET/CT in Solitary Choroid Plexus Metastasis From Renal Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2022;47:885-7
  40. Kessel K, Seifert R, Weckesser M, et al. Prostate-specific membrane antigen and fibroblast activation protein distribution in prostate cancer: preliminary data on immunohistochemistry and PET imaging. *Ann Nucl Med.* 2022;36:293-301
  41. Isik EG, Has-Simsek D, Sanli O, et al. Fibroblast Activation Protein-Targeted PET Imaging of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Compared With 68Ga-PSMA and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2022;47:e54-5
  42. Khreish F, Rosar F, Kratochwil C, et al. Positive FAPI-PET/CT in a metastatic castration-resistant prostate cancer patient with PSMA-negative/FDG-positive disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:2040-1
  43. Viergever BJ, Strating E, Lam M, et al. Fibroblast Activation Protein identifies progressive bladder cancer and allows peritoneal metastasis detection by 68Ga-FAPI PET/CT imaging. *Mol Imaging Biol.* SUBMITTED.
  44. Voskuilen CS, van Gennep EJ, Einerhand SMH, et al. Staging 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Changes Treatment Recommendation in Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2022;5:366-9
  45. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, et al. Diagnostic Value of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol.* 2020;3:73-9
  46. Yang L, Xu S, Cheng L, et al. [18F] AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT as a promising tool for imaging fibroblast activation protein in gastrointestinal system cancers: a prospective investigation of comparative analysis with 18F-FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:4051-63
  47. Wu M, Wang Y, Yang Q, et al. Comparison of Baseline 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT for



- Prediction of Response and Clinical Outcome in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with PD-1 Inhibitor and Lenvatinib. *J Nucl Med.* 2023;64:1532-9
48. Rasinski P, Af Burén S, Holstenson M, et al. Tumor Characterization by [68Ga]FAPI-46 PET/CT Can Improve Treatment Selection for Pancreatic Cancer Patients: An Interim Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J Nucl Med.* 2023;64:1232-7
  49. Wei Y, Ma L, Li P, et al. FAPI Compared with FDG PET/CT for Diagnosis of Primary and Metastatic Lung Cancer. *Radiology.* 2023;308:e222785
  50. Xu W, Cai J, Peng T, et al. Fibroblast Activation Protein-Targeted PET/CT with 18F-Fibroblast Activation Protein Inhibitor-74 for Evaluation of Gastrointestinal Cancer: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2024;65:40-51
  51. Wu C, Zhang X, Zeng Y, et al. [18F]FAPI-42 PET/CT versus [18F]FDG PET/CT for imaging of recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;50:194-204.
  52. Qin C, Song Y, Gai Y, et al. Gallium-68-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET in gastrointestinal cancer: insights into diagnosis and management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:4228-40
  53. Giesel FL, Kratochwil C, Schlittenhardt J, et al. Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:4377-85
  54. Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:1820-32
  55. Chen H, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [18F] FDG PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:73-86
  56. Giesel FL, Adeberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT Using Either 18F-AIF or Cold-Kit 68Ga Labeling: Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Tumor Delineation in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2021;62:201-7
  57. Kou Y, Jiang X, Yao Y, et al. Physiological tracer distribution and benign lesion incidental uptake of Al18F-NOTA-FAPI-04 on PET/CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2022;43:847-54
  58. Sharma P, Singh SS, Gayana S. Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT: A Promising Molecular Imaging Tool. *Clin Nucl Med.* 2021;46:e141-50
  59. Mertens LS, Bruin NM, Vegt E, et al. Catheter-assisted 18F-FDG-PET/CT imaging of primary bladder cancer: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2012;33:1195-201
  60. Shang Q, Zhao L, Pang Y, et al. 68Ga-FAPI PET/CT Distinguishes the Reactive Lymph Nodes From Tumor Metastatic Lymph Nodes in a Patient With Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2022;47:367-8
  61. Hintz HM, Gallant JP, Vander Griend DJ, et al. Imaging Fibroblast Activation Protein Alpha Improves Diagnosis of Metastatic Prostate Cancer with Positron Emission Tomography. *Clin Cancer Res.* 2020;26:4882-91
  62. Eismann L, Toms J, Holzgreve A, et al. [68Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT Prior to Surgery in Squamous Penile Cancer - Preliminary Clinical Results. *J Urol.* 2023;209:e685-6
  63. Calais J, Mona CE. Will FAPI PET/CT Replace FDG PET/CT in the Next Decade? Point-An Important Diagnostic, Phenotypic, and Biomarker Role. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216:305-6
  64. Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using 177Lu-FAP-2286: First-in-Humans Results. *J Nucl Med.* 2022;63:415-23

Supplement Tabel 1. Kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde onderzoeken naar FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten

Identificatie		Methodologie		Items voor kwaliteitsbeoordeling			
Referentie	Ontwerp	<i>n</i>	Adequate beschrijving	Betrouwbaar resultaat	Overtuigend bewijs	Alternatieve verklaring	
<b>Prostaatcarcinoom</b>							
<i>Aryana et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Cai et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Isik et al. (2022)</i>	CR	2	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Kesch et al. (2021)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Khreish et al. (2019)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Kratochwil et al. (2019)</i>	CS	16	Nee	Ja	Nee	Nee	
<i>Pang et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Tatar et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Tatar et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Xu et al. (2021)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Deels	
<i>Yang et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Kessel et al. (2022)</i>	CS	6	Ja	Ja	Deels	Nee	
<b>Urotheelcarcinoom van de Blaas en Bovenste Urinewegen</b>							
<i>Novruzov et al. (2022)</i>	CS	8	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Unterrainer et al. (2022)</i>	CS	15	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Viergever et al. (2023)</i>	CS	2	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Dendl et al. (2022)</i>	CS	4	Ja	Ja	Deels	Nee	
<b>Niercelcarcinoom</b>							
<i>Civan et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Dong et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Kratochwil et al. (2019)</i>	CS	1	Nee	Ja	Nee	Nee	
<i>Pang et al. (2021)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Xie et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Nee	Nee	
<i>Yang et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Ja	Ja	
<b>Testiscarcinoom</b>							
<i>Kaplan et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	

Adequate beschrijving: de patiënt werd adequaat beschreven (d.w.z. hoofdklacht, voorgeschiedenis, klinische en laboratorium evaluaties, behandelingen); Betrouwbare uitkomst: er werd een accurate diagnose gesteld (d.w.z., er werden valide en betrouwbare uitkomstmaten gebruikt); Overtuigend bewijs: er werd overtuigend bewijs ter ondersteuning van de diagnose gepresenteerd (d.w.z., histopathologische bevestiging van primaire/metastatische laesies, of beschrijving van het bewijs voor de diagnose); Alternatieve verklaringen: alternatieve verklaringen werden overwogen en weerlegd (differentiële diagnose werd geïllustreerd en wetenschappelijk uitgesloten, of onderliggende mogelijke mechanismen die de bevinding zouden kunnen verklaren werden behandeld).

**Medline:**

((exp "FAPI"/ OR exp "Fibroblast Activation Protein Inhibitor"/) AND (exp "Bladder Cancer"/ OR exp "Muscle Invasive Bladder Cancer"/ OR exp "MIBC"/ OR exp "Urothelial Carcinoma"/ OR exp "Prostate Cancer"/ OR exp "PCa"/ OR exp "Penile Cancer"/ OR exp "PeCa"/ OR exp "Renal Cancer"/ OR exp "Kidney Cancer"/ OR exp "Urachal Cancer"/ OR exp "Urachus Cancer"/ OR exp "Testicular Cancer"/ OR exp "Testis Carcinoma"/ OR exp "Seminoma"/ OR exp "Non-Seminoma"/ OR exp "Upper Tract Urothelial Carcinoma"/ OR exp " UTUC"/ OR exp "Urological Malignancies"/).  
ti,ab,kf.)

**Embase:**

(('FAPI'/ OR exp 'Fibroblast Activation Protein Inhibitor'/) AND ('Bladder Cancer'/ OR exp 'Muscle Invasive Bladder Cancer'/ OR exp 'MIBC'/ OR exp 'Urothelial Carcinoma'/ OR exp 'Prostate Cancer'/ OR exp 'PCa'/ OR exp 'Penile Cancer'/ OR exp 'PeCa'/ OR exp 'Renal Cancer'/ OR exp 'Kidney Cancer'/ OR exp 'Urachal Cancer'/ OR exp 'Urachus Cancer'/ OR exp 'Testicular Cancer'/ OR exp 'Testis Carcinoma'/ OR exp 'Seminoma'/ OR exp 'Non-Seminoma'/ OR exp 'Upper Tract Urothelial Carcinoma'/ OR exp ' UTUC'/ OR exp 'Urological Malignancies'/):ti,ab,kw)

Supplement Bestand 1. Zoekstrategie per gebruikte zoekmachine (Medline en Embase).

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

**Detecting Brain  
Amyloid Burden  
with PET**

Click here  
to register  
and earn  
your certificate  
on completion



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

Sponsored by



GE HealthCare

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

# Lustrumcongres 55 jaar NVNG in het kader van reflectie, verbinding en toekomstvisie



Deelnemers aan het lustrumsymposium van de NVNG op het bordes van het Palace Hotel.

Het lustrumsymposium naar aanleiding van 55 jaar NVNG werd gehouden op 15 december 2023 in het Palace Hotel te Noordwijk. Na 25 jaar is dit evenement teruggekeerd naar de kust, want in 1998 werd het lustrumsymposium gehouden in Grand Hotel Huis ter Duin, ook in Noordwijk. Voor het 55-jarig bestaan van de NVNG werd door de lustrumcommissie een oproep gedaan tot een dag van reflectie, verbinding en toekomstvisie. Tegen deze achtergrond kan het lustrumcongres 2023 als een groot succes worden gezien. Plenaire sessies zoals Radiochemie, Fysica en Medische Visie kwamen tot stand met participatie van diverse Nederlandse en buitenlandse sprekers. Voor het eerst werden ook parallelsessies georganiseerd betreffende Organisatie en Samenwerking, Radionuclide Beschikbaarheid, Radiofarmacie en De frisse blik van de nucleair radioloog.



Jules Lavalaye (links) opent het lustrumsymposium en introduceert de sprekers van de sessie Radiochemie Sandra Heskamp (midden) en Frederik Giesel (rechts).

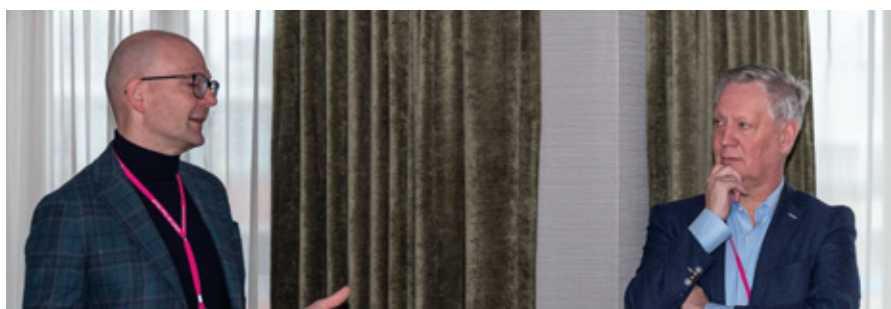


Na de pauze werden voor het eerst in de geschiedenis van NVNG-symposia vier parallelsessies gehouden waarvoor voorinschrijving noodzakelijk was. De sessie "Organisatie en Samenwerking", geleid door dr. Linda Heijmen, prof. dr. Marnix Lam en dr. Jules Lavalaye, had als sprekers prof. dr. Sjoerd Repping (Universiteit van Amsterdam) met de presentatie "Zinnige zorg", prof. dr. Andor Glaudemans (UMCG Groningen) met "Visie NVNG", en prof. dr. Rudi Dierckx (UMCG Groningen) met "Visie EANM".



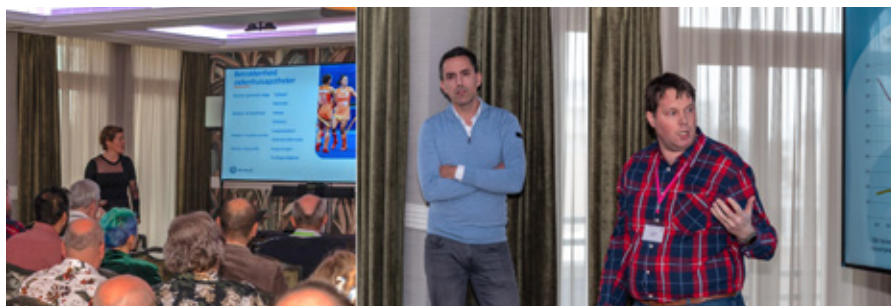
Sjoerd Repping (links), Andor Glaudemans (midden) en Rudy Dierckx (rechts) gedurende hun presentatie tijdens de sessie Organisatie en Samenwerking.

De sessie "Radionuclide Beschikbaarheid" had als voorzitters drs. Marieke van Dok en ir. Walter Kool. Sprekers in deze sessie waren dr. ir. Ronald Schram, (Pallas Director Strategic Alliances NRG/PALLAS) ir. Harrie Buurlage (Shine General Manager Shine Europe B.V.) en dr. Lars Perk (Managing Director RTM Nijmegen).



Lars Perk (links) en Harrie Buurlage (rechts) tijdens de sessie Radionuclide Beschikbaarheid.

Onder voorzitterschap van dr. Jeroen Hendrickx en drs. Rick Hermsen werd de sessie "Radiofarmacie" gehouden. Dr. Tessa Ververs (UMC Utrecht) presenteerde het onderwerp "Nieuwe tracer opzetten in een klinische setting". Vervolgens behandelde dr. Roeland Vis (St. Antonius Nieuwegein) het thema "De implementatie van Lu-PSMA". Slotspreker van de sessie was dr. Hans Buiten (Amsterdam UMC) met de presentatie "Aanschaftraject van cyclotron in het VieCuri".



Tessa Ververs (links), Roeland Vis (midden) en Hans Buiten (rechts), tijdens de sessie Radiofarmacie.

De vierde van de parallelsessies betrof "De frisse blik van de nucleair radioloog" en werd geleid door drs. Yves Tutuarima en dr. Hein Verberne. Met veel interactie met de bezoekers van de sessie behandelde dr. Andor van den Hoven (St. Antonius Nieuwegein) het onderwerp "Ervaringen van een nucleair radioloog/fellow". Vervolgens presenteerde dr. Lenka Pereira het thema "Opleiding ORANGE en samenwerking met NVvR". De slotpresentatie betrof "Ervaringen



Yves Tutuarima en Andor van den Hoven (links), Lenka Pereira (midden) en Jeroen de Jong (rechts) tijdens de sessie De frisse blik van de nucleair radioloog.





Gedurende de goed voorziene lunch, was er ruim de tijd voor sociale interactie.

van een opleider" met drs. Jeroen de Jong (OLVG Amsterdam) als spreker.

Na de groepsfoto en de lunch startte de middagsessie "Fysica" onder leiding van prof. dr. Adriaan Lammertsma en ir. Walter Kool. De eerste spreker was prof. dr. Ronald Boellaard (Amsterdam UMC) die "Fysica 1: beeldvorming/kwantificatie" presenteerde. De tweede presentatie betrof "Fysica 2: therapie/dosimetrie" en werd behandeld door dr. Daphne de Vries-Huizing (Antoni van Leeuwenhoek Amsterdam). Tenslotte besprak de zorginnovatiestrategie Lucien Engelen, als externe spreker, diverse zorg-innovatieve ontwikkelingen.



Ronald Boellaard (links), Daphne de Vries-Huizing (midden) en Lucien Engelen (rechts) presenteren tijdens de sessie Fysica.



Sprekers van de laatste sessie Medische Visie. Van links naar rechts: Yvonne Derks, Sophie Veldhuijzen van Zanten, Marnix Lam en Renato Valdés Olmos.



De lustrumcommissie van de NVNG na afloop van het symposium. Van links naar rechts: Yves Tutuarima, Marnix Lam, Rick Hermsen, Jules Lavalaye en Walter Kool. Niet aanwezig: Louise Andrews.

De tweede sessie van de middag betrof "Medische Visie" en startte met de uitreiking van de Woldring Prijs 2023 aan dr. Yvonne Derks (zie apart kader) die vervolgens haar werk als eerste onderwerp van de sessie presenteerde. De volgende spreker was dr. Sophie Veldhuijzen van Zanten (Erasmus MC Rotterdam) met een presentatie betreffende "Nucleaire geneeskunde klinisch perspectief". De voorzitter van de sessie, drs. Rick Hermsen, introduceerde daarna prof. dr. Marnix Lam (UMC Utrecht) voor zijn lezing "Nucleair geneeskundig perspectief". De slotpresentatie betrof een "Terugblik" van de hoofdredacteur van het TvNG dr. Renato Valdés Olmos (LUMC Leiden).



### Yvonne Derks wint Woldring Prijs 2023

Tijdens het lustrum symposium van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) gehouden in Noordwijk werd bekend gemaakt dat dr. Yvonne Derks de Woldring Prijs 2023 voor haar proefschrift "PSMA ligands for imaging and therapy of prostate cancer" heeft gewonnen. De aankondiging werd gedaan door Prof. dr. Lioe-Fee De Geus Oei namens de Woldring jury. Yvonne Derks verdedigde haar proefschrift cum laude op 8 september 2022 aan de Radboud Universiteit Nijmegen met als promotores prof. dr. S. Heskamp, dr. M. Rijpkema, dr. D. Löwik en dr. S. Lütje.

Yvonne Derks ontving de Woldring Prijs uit handen van Wim Velthuis namens sponsor Siemens Healthineers Nederland. Na het in ontvangst nemen van de prijs presenteerde ze haar werk.

Het proefschrift beschrijft de ontwikkeling en synthese van vele PSMA-gerichte liganden die kunnen helpen bij PSMA-specifieke beeldvorming en therapie van prostaatkanker. Deze liganden kunnen worden gelabeld met

Yvonne Derks, tussen Wim Velthuis (links) en Lioe-Fee de Geus-Oei (rechts), ontvangt de Woldring Prijs 2023.

verschillende radionucliden en geconjugeerd worden aan een fluorofoor. Tevens toonden deze liganden een uitstekende PSMA-specificiteit, affiniteit en internalisatie in prostaatkercellen. De samenvatting van het proefschrift, gepubliceerd in de editie van maart 2023 van het TvNG, is te vinden op <https://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/mrt-23-psma-liganden-voor-beeldvorming-en-therapie-van-prostaatkanker>.

### Oproep Woldring Prijs 2024

Inmiddels heeft de Woldring Prijscommissie van de NVNG een oproep gedaan om proefschriften met een substantieel aandeel Nucleaire Geneeskunde in de breedste zin van het woord, in te sturen voor de Woldring Prijs 2024. De bedoeling is om deze prijs uit te reiken voor het beste proefschrift

verdedigd in 2023 aan één van de Nederlandse Universiteiten, tijdens de wetenschappelijke najaarsbijeenkomst van de NVNG eind 2024.

Iedereen die in 2023 haar/zijn proefschrift op het gebied van de nucleaire geneeskunde heeft verdedigd aan een van de Nederlandse universiteiten, en voldoet aan het reglement van de Woldring Prijs, wordt uitgenodigd een digitale versie van het proefschrift vóór 1 juli 2024 naar het Bureau van de NVNG (e-mail: [info@nvng.nl](mailto:info@nvng.nl)) te sturen.

De commissie vraagt naast het proefschrift om een begeleidend schrijven van de promovendus zelf, met een motivatie die duidelijk maakt waarom zij/hij denkt dat het proefschrift voor de prijs in aanmerking komt. De commissie heeft extra interesse in bijzondere gebeurtenissen



tijdens het promotietraject en eigen inbreng bij de opzet van het onderzoek dat tot het proefschrift heeft geleid. Ook een uiteenzetting van het innovatieve karakter van het proefschrift en oplossingen voor relevante pre-klinische en klinische problemen die zich hebben voorgedaan in de jaren waarin het onderzoek werd verricht, hebben een plaats in dit schrijven. Daarnaast zou de Woldring Commissie graag iets vernemen over de huidige functie en wetenschappelijke plannen voor de komende jaren van de promovendus.

De winnaar van Woldring Prijs 2024 zal worden uitgenodigd om bij de uitreiking van de prijs tijdens de wetenschappelijke najaarsbijeenkomst van de NVNG, gedurende 15 minuten een voordracht te houden over het onderzoek zoals beschreven in het proefschrift waarvoor het doctoraat is toegekend.

De jury van de Woldring Prijs 2024 wordt gevormd door prof. dr. L.F. de Geus-Oei (voorzitter), prof. dr. J. Booiij, prof. dr. ir. H.W.A.M. de Jong, dr. C.M. van Rij, dr. W. Thimister en prof. dr. A.A. Windhorst.

Meer over de geschiedenis van de Woldring Prijs vindt u in de TvNG editie van maart 2021 (<https://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/de-woldring-prijs-toen-en-nu>).

### Erelidmaatschap van de NvNG voor dr. Renato A. Valdés Olmos

Tijdens het lustrumsymposium van de NVNG op 15 december 2023 in Noordwijk werd dr. Renato A. Valdés Olmos benoemd tot Erelid van de Vereniging. Hij ontving de Erepennen uit handen van dr. Ruth Keijsers, de algemeen secretaris van het bestuur van de NVNG. Prof. dr. Andor Glaudemans, voorzitter van de NVNG, memoreerde in zijn lofrede het 42-jarige NVNG-lidmaatschap van Renato, zijn rol als vertegenwoordiger van de NVNG in de World Federation of Nuclear Medicine, zijn zitting in de commissie voor de totstandkoming van de eindtermen nucleaire geneeskunde en sinds 2017 zijn functie, samen met dr. Ben Bulten, als hoofdredacteur van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde. Verder vatte Andor Glaudemans de verdiensten van Renato samen voor de nucleaire geneeskunde in het algemeen: zijn internationaal erkende expertise op het gebied van schildwachtklierbiopsie, waar hij bewijs heeft geleverd voor toepassing

op zeer uiteenlopende locaties in het lichaam, en zijn werk op het gebied van image guided peroperatieve interventie. Dr. Valdés Olmos heeft meer dan 300 PubMed publicaties op zijn naam, met een Impact Factor van rond de 60. Verder is hij begeleider van vele promovendi geweest en editor van diverse leerboeken, zoals *"Atlas of lymphoscintigraphy and sentinel node mapping"* en *"Nuclear medicine manual on gynaecological cancers and other female malignancies"*. Hij is editorial board member van vele tijdschriften geweest en founding member van de International Sentinel Node Society, alsmede een van de initiators van een Europees netwerk voor onderwijs en onderzoek op het gebied van radiogeleide interventie. Het erelidmaatschap van dr. R.A. Valdés Olmos is het tiende in het 55-jarig bestaan van de NVNG. Meer over de ereleden van de NVNG is te lezen in de editie van juni 2019 (<https://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/juni-2019-volledige-uitgave-8-artikelen>). ♦



Renato Valdés Olmos tussen Ruth Keijsers en Andor Glaudemans tijdens zijn benoeming tot erelid van de NVNG.

# PI Medical is the official distributor in the Netherlands and Belgium



## Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51.8 GBq/mL radiopharmaceutical precursor

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51.8 GBq/mL radiopharmaceutical precursor is being widely used as a promising radionuclide for targeted therapy and is emerging as a game-changing theranostic isotope for the treatment of neuroendocrine tumors, metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) along with its development for new carrier molecules that can provide selective targeting for tumor sites.

Numerous clinical trials have demonstrated that treatments with Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride are effective for improving the quality of life and progression-free survival in patients with these indications.

We provide:

- Global production and supply by demand for any quantity required.
- A stable, reliable, and always on time supply, along with guidance and support whenever needed.
- Production that fully complies with cGMP regulations and conforms to the European Pharmacopeia's monograph.
- MA, with Marketing Authorization numbers: EU/1/22/1680/001, EU/1/22/1680/002, EU/1/22/1680/003, EU/1/22/1680/004, EU/1/22/1680/005, EU/1/22/1680/006

Recognizing the growing demand, Isotopia has established a global production infrastructure. As we continue to supply Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51.8 GBq/mL radiopharmaceutical precursor to our partners, we remain dedicated to fulfilling the promise of nuclear medicine and personalized radiotherapy, for the benefit and hope of thousands of cancer patients. Reliable delivery is crucial in this endeavor. With in-house logistics and drivers, PI Medical ensures timely, reliable deliveries to hospitals.



Curious about the possibilities?  
Please contact us or scan the QR code.

**Name of the medicinal Product:** Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51.8 GBq/mL radiopharmaceutical precursor, solution **Qualitative and quantitative composition:** 1 mL solution contains 51.8 GBq lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride on activity reference time (ART) corresponding to maximum 12.6 micrograms of Lutetium (<sup>177</sup>Lu) (as chloride). The ART is defined as the end of production. The minimal specific activity is 3000 GBq/mg Lutetium (<sup>177</sup>Lu) at the ART.  
**List of excipients:** Hydrochloric acid, diluted **Therapeutic indications:** Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev is a radiopharmaceutical precursor, and it is not intended for direct use in patients. It is to be used only for the radiolabelling of carrier molecules that have been specifically developed and authorised for radiolabelling with lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed; established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** No interaction studies of Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride with other medicinal products have been performed. For information concerning interactions associated with the use of lutetium (<sup>177</sup>Lu)-labelled medicinal products refer to the Summary of Product Characteristics/Package Leaflet of the medicinal product to be radiolabelled. **Undesirable effects:** Adverse reactions following the administration of a lutetium (<sup>177</sup>Lu)-labelled medicinal product prepared by radiolabelling with Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev will be dependent on the specific medicinal product being used. Such information will be supplied in the Summary of Product Characteristics/Package Leaflet of the medicinal product to be radiolabelled. List of adverse reactions: very common (≥ 1/10): Anaemia, Thrombocytopenia, Leukopenia, Lymphopenia, Nausea, Vomiting, Alopecia; common (≥ 1/100 to < 1/10): Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (Myelodysplastic syndrome), Neutropenia; uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100): Acute myeloid leukaemia; Not known (cannot be estimated from the available data): Pancytopenia, Carcinoid crisis, Tumour lysis syndrome, Dry mouth; In general: Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. The radiation dose resulting from therapeutic exposure may result in higher incidence of cancer and mutations. In all cases, it is necessary to ensure that the risks of the radiation are less than from the disease itself. **Marketing Authorisation Holder:** Billev Pharma ApS, Slotsmarken10, 2970 Hørsholm, Denmark **Marketing Authorisation numbers:** EU/1/22/1680/001, EU/1/22/1680/002, EU/1/22/1680/003, EU/1/22/1680/004, EU/1/22/1680/005, EU/1/22/1680/006 **General classification for supply:** prescription **Date of revision of the text:** 12.2022

PI Medical Diagnostic Equipment B.V.

Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands

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

 **PI medical**  
Partners in Imaging





## Nieuwsbrief HOVON Imaging Werkgroep

### Introductie

#### Wie zijn wij?

HOVON, stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, is een stichting met als kernactiviteit het uitvoeren van klinische studies, biomarker- en translationeel onderzoek en het ontwikkelen van ziektespecifieke richtlijnen op het gebied van hematologische ziekten. HOVON brengt klinici en (klinische en fundamentele) wetenschappers samen en fungeert als overkoepelende organisatie voor alle hematologische centra in Nederland en België. Binnen HOVON zijn verschillende werkgroepen actief, waaronder de Imaging Werkgroep. De Imaging Werkgroep bestaat uit enthousiaste nucleair geneeskundigen en radiologen, fysici en hematologen en wordt voorgezeten door prof. dr. José Zijlstra, hematoloog in het Amsterdam UMC (j.zijlstra@amsterdamumc.nl).

#### Wat doet de HOVON Imaging Werkgroep?

De werkgroep heeft ten doel de vele HOVON studies waarbij beeldvorming wordt uitgevoerd te adviseren (m.b.t. acquisitie, beeldopslag, en beoordelingscriteria) voor een adequate wetenschappelijke output. Daarnaast wordt voor vele studies de logistiek gecoördineerd en de centrale beoordeling van PET, CT en soms ook MRI-scans uitgevoerd. Ook geeft de werkgroep adviezen met betrekking tot de klinische beeldvorming van hematologische ziektebeelden in de vorm van publicaties ten

aanzien van standaardisering van scanprotocollen en verslaglegging. De nucleair geneeskundigen binnen deze werkgroep zijn tevens lid van de themagroep hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), en zijn via de Commissie Kwaliteitsbevordering van de NVNG betrokken bij het ontwikkelen en goedkeuren van hematologische richtlijnen.

De HOVON imaging werkgroep wil twee keer per jaar een nieuwsbrief uitbrengen met informatie over nieuwe richtlijnen, scanprotocollen, EARL, lopende studies en interessante artikelen, nascholingen en congressen. Het doel van de nieuwsbrief is het up-to-date brengen van collega's in de beeldvorming met betrekking tot de hematologie.

### Nieuws

#### Richtlijn standaardverslaglegging multipel myeloom

[<sup>18</sup>F]FDG PET/CT speelt in toenemende mate een rol binnen de diagnostiek en de respons evaluatie in multipel myeloom (1). De beoordeling van [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT scans bij multiple myeloom kan uitdagend zijn en vraagt om een ervaren beoordelaar. Om de kwaliteit van interpretatie en verslaglegging van [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT scans bij multipel myeloom te optimaliseren en te harmoniseren, heeft de HOVON imaging werkgroep op basis van huidige internationale standaarden en literatuur een richtlijn voor standaardverslaglegging

opgesteld.

Voorgesteld standaardverslag is grotendeels in lijn met de IMPeTUs (Italian Myeloma criteria for PET Use) (2,3). Deze IMPeTUs response criteria zijn gebaseerd op de visuele 5-punts Deauville criteria met eenzelfde definitie van complete metabole response met leveractiviteit als referentiewaarde.

Binnenkort zal er een praktische handleiding voor de Nederlandse praktijk worden gepubliceerd.

1. Bezzi D, Ambrosini V, Nanni C. Clinical Value of FDG-PET/CT in Multiple Myeloma: An Update. *Semin Nucl Med.* 2023;53(3):352-70
2. Nanni C, Versari A, Chauvie S, et al. Interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma (IMPeTUs): final results. *IMPeTUs (Italian myeloma criteria for PET Use).* *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):712-9
3. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of (18)F-FDG-PET/CT According to Deauville Criteria for Metabolic Complete Response Definition in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(2):116-25

#### Richtlijnen:

De hematologische richtlijnen zijn o.a. te vinden op de website [www.hematologienederland.nl](http://www.hematologienederland.nl) van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. ♦

# PET/CT & SPECT/CT in benign bone disease



**W. van der Bruggen,  
MD, PhD**

6 december 2023  
Universiteit Twente

*Promotor:*

Prof. L.F. de Geus - Oei, MD, PhD

*Co-promotores:*

N.M. Appelman - Dijkstra, MD, PhD  
D. Vriens, MD, PhD

Bij gezonde mensen is botaanmaak door osteoblasten in het skelet in evenwicht met de afbraak van oudere botmatrix door osteoclasten. Bij veel bot- en gewrichtsaandoeningen is dit evenwicht echter verstoord. Verhoogde osteoblastenactiviteit kan worden afgebeeld met twee verschillende nucleair geneeskundige technieken. Met bot-SPECT/CT wordt middels Single Positron Emissie Computer Tomografie (SPECT) de verdeling van methyleendifosfonaat (MDP) of hydroxydifosfonaat (HDP) in het skelet weergegeven ( $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-MDP of  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HDP).  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT werkt met Positron Emissie Tomografie

(PET) en het radiofarmacon natriumfluoride-18 ( $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F). De combinatie met Computer Tomografie (CT) wordt tijdens beide onderzoeken voor attenuatie-correctie gebruikt en geeft de anatomie van het skelet nauwkeurig weer, ter verhoging van de specificiteit van lesies. Bot-SPECT/CT en  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT gaan gepaard met vergelijkbare stralingsbelasting als van een reguliere CT hals-thorax-abdomen.  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT heeft enkele voordelen: de nieuwste PET/CT-camera's maken nog lagere stralingsdoses mogelijk dan bot-SPECT/CT. Daarnaast is zowel de farmacokinetiek van  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F sneller dan van  $^{99m}\text{Tc}$ ]Tc-HDP, wat samen met een kortere acquisitietijd van PET de duur van het onderzoek verder verkort. Bij vergelijking tussen beide geeft  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT een scherper beeld en nauwkeuriger meetwaarden. Nadelen zijn dat  $\text{Na}^{18}\text{F}$ ]F-PET/CT een niet-geregistreerd middel betreft en daarom op artsverklaring wordt gebruikt, dat het duurder is en nog niet in veel ziekenhuizen wordt toegepast.

## **Bot-SPECT/CT bij orthopedische toepassingen**

Dit deel start met de 'Richtlijn toepassing van botsintigrafie' van de Europese vereniging van nucleaire geneeskunde (EANM), waaraan promovendus meeschreef. Deze beschrijft bij welke symptomen een botscan geïndiceerd is, methoden van uitvoering en interpretatie. Hiermee biedt de richtlijn de context voor dit proefschrift.

Patiënten die klachten houden na een knieprothese of polsoperatie en patiënten met abnormale botgroei in de voet (tarsale coalitie) staan in de rest van dit deel centraal. In de literatuur is nog maar beperkt beschreven hoe bot-SPECT/CT bij

deze indicaties ingezet kan worden. Ditzelfde geldt overigens voor andere beeldvormende technieken, zoals röntgenfoto's, CT of Magnetic Resonance Imaging (MRI). Het proefschrift beschrijft de huidige wetenschappelijke kennis over bot-SPECT/CT bij patiënten met pijn na een knieprothese en geeft weer op welke manier dit onderzoek van betekenis kan zijn. Bot-SPECT/CT geeft de relatie van botombouw tot de prothese nauwkeurig weer, inclusief de positie van het prothesemateriaal ten opzichte van het bot en eventuele standsafwijkingen van de knie in relatie tot de heup en enkel. De beschreven patronen van afwijkende botombouw op bot-SPECT/CT zouden de accuratesse ten aanzien van de diagnostiek van aseptische loslating kunnen verbeteren, maar meer onderzoek is nodig om dit te bevestigen. Het onderzoek leidt in ruim 80% van de casuïstiek tot een verandering in het medisch beleid. Bot-SPECT/CT kan verder knieproblemen afbeelden zoals synovitis, varuspositie van de tibiacomponent, artrose of enthesopathie van de patella, of complicaties zoals een periprotetische fractuur. De literatuur over optimale beeldvorming bij knieproblematiek is echter beperkt.

Bij postoperatieve pijn in handen en polsen zijn röntgenfoto's een eerste keuze voor de visualisatie van botten en gewrichten na hand- en polsoperaties. Als vervolgstap wordt voor het afbeelden van botpathologie meestal CT ingezet en als een wekdelenprobleem op de voorgrond staat, wordt meestal voor MRI gekozen. Nadeel is echter dat beide in meer of mindere mate worden gehinderd door artefacten als gevolg van operatiemateriaal met metaal. Als tweede- of derdelijns beeldvorming

kan bot-SPECT/CT helpen bij de detectie van achterblijvende botgenezing ('non-viabele nonunion') met weliswaar zeer matige sensitiviteit, maar goede specificiteit. Ook kan het de gangbare complicaties na polsarthrodesis aantonen, waaronder nonunion, materiaalfalen of (secundaire) artrose in nabijge gewrichten.

Bot-SPECT/CT beeldt bij patiënten met een tarsale coalitie verandering in het bot vroegtijdig en nauwkeurig af. Zodoende helpt bot-SPECT/CT te differentiëren of de pijn uit de tarsale coalitie zelf komt, of door artrose in omliggende gewrichten. Op basis van onze onderzoeksresultaten bij een gestructureerde serie van 29 patiënten, stellen we een beeldvormingstrategie voor, waarbij bot-SPECT/CT gebruikt kan worden als tweede- of derdelijns beeldvorming.

#### **Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT bij fibreuze dysplasie en McCune Albright syndroom (FD/MAS)**

In dit deel wordt de rol van kwalitatieve en kwantitatieve Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT onderzocht bij patiënten met de zeldzame metabole botziekte fibreuze dysplasie (FD). FD kan voorkomen met huidafwijkingen (café-au-lait vlekken) en specifieke hormonale afwijkingen, zoals pubertas praecox, hyperthyreoïdie of overmaat aan groeihormoon. Deze combinatie van botafwijkingen en huid- en hormoonafwijkingen wordt het McCune Albright syndroom (MAS) genoemd.

Het proefschrift beschrijft hoe op reproduceerbare wijze gezond bot adequaat van FD/MAS botlaesies wordt onderscheiden, gebruikmakend van gestandaardiseerde opname waarden (*standardized uptake value*, SUV) op Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT. Vanwege grote verschillen in normaalwaarden tussen patiënten, concludeert ons onderzoek dat individuele afkapwaarden voor het karakteriseren van normaal bot op Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT zinvol zijn. Dit resulteert in een visueel

adequate scheiding tussen gezond en ziek bot en deze methode blijkt nauwkeurig reproduceerbaar te zijn. Wel dient hierbij opname buiten het bot of verhoogde opname in het bot, door alternatieve pathologie zoals bijvoorbeeld artrose, buiten de meetregio's te worden gelaten. Maximale SUV en een volumemaat op Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT (Fluoride Tumor Volume) blijken uit onze analyses optimaal te correleren met serummarkers van botombouw en met gestructureerd gemeten pijnscores.

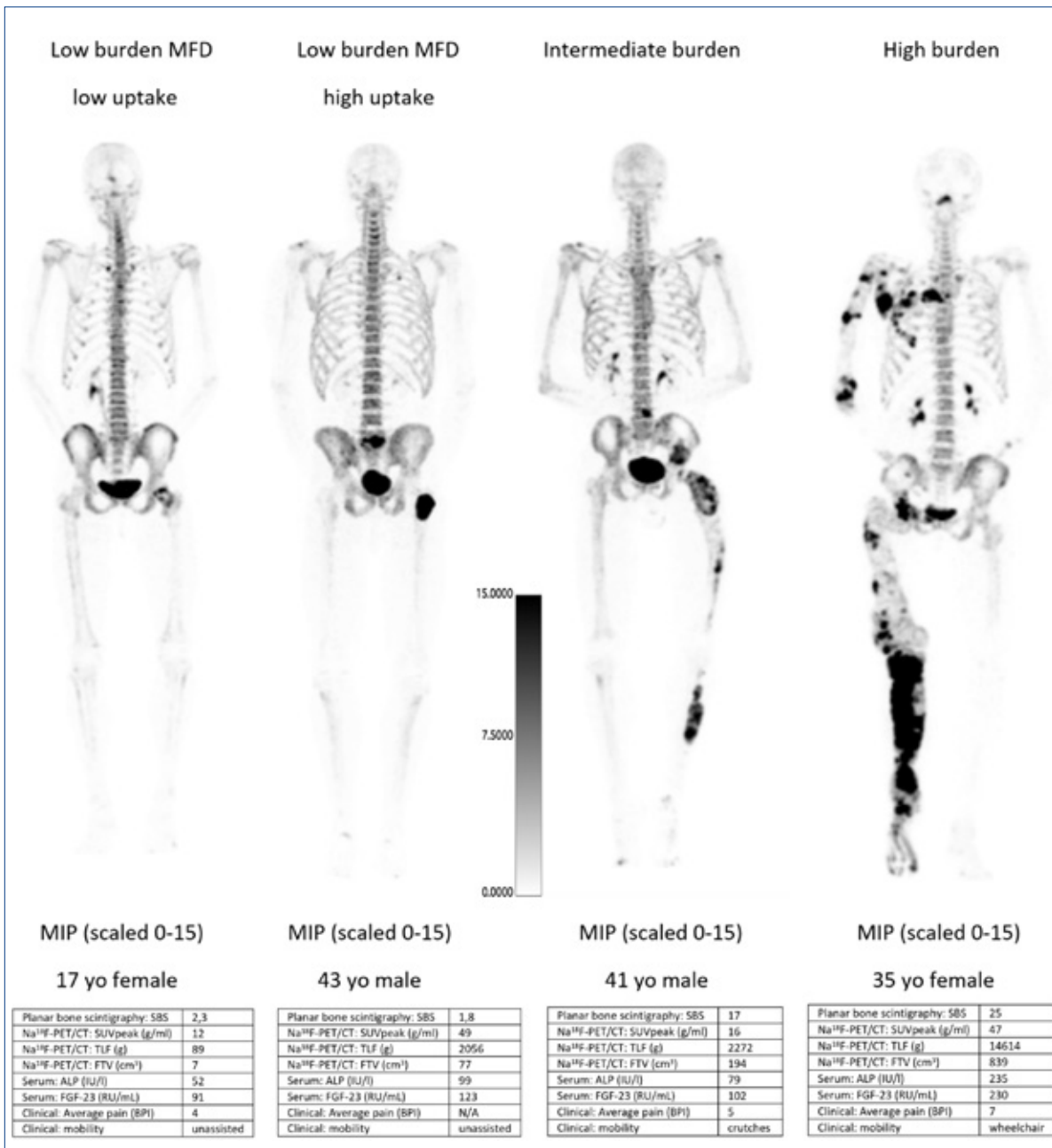
Vervolgens is middels kwantitatieve Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT de verandering van skeletale ziektebelasting bij patiënten met FD/MAS gemeten rond behandeling met de osteoclastenremmer, denosumab. Zowel de parameter *Fluoride Tumor Volume* als de parameter *Fractie Aangedaan Skelet* op Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT, blijken sterk te correleren met klinische respons. Klinische respons werd gemeten met serum alkalisch fosfatase en procollageen type 1 N-terminal propeptide (P1NP) na start met denosumab bij FD/MAS-patiënten, die in het verleden behandeld zijn geweest met bisfosfonaten. Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT wijst lokale respons op denosumab adequaat aan in individuele botafwijkingen, wat eerder met skeletscintigrafie niet werd gezien onder behandeling met bisfosfonaten. Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT werkt hiermee als een objectieve parameter van lokale respons op denosumab bij patiënten met FD/MAS. Deze studie beschrijft daarmee voor het eerst de *in vivo* meting van verandering in skeletale ziekteactiviteit door FD/MAS tijdens behandeling met denosumab, middels moleculaire beeldvorming.

Concluderend geeft het proefschrift richting aan zinvol gebruik van bot-SPECT/CT in geselecteerde goedaardige bot- en gewrichtsaandoeningen van de extremiteiten, waaronder pijn na knie-, en hand- en polsoperaties,

en bij patiënten met pijn bij tarsale coalities. Meer toekomstig onderzoek zal nodig zijn om concrete voordelen voor patiënten binnen het hele diagnostische traject aan te tonen voor deze indicaties, gecombineerd met bewijs voor kosteneffectiviteit boven andere technieken. Deze wetenschappelijke onderbouwing ondersteunt uiteindelijk een gefundeerde keuze van beeldvorming in de dagelijkse praktijk. Tevens tonen wij hoe Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT reproduceerbaar kan differentiëren tussen gezond bot en ossale ziekteactiviteit van FD/MAS, zowel bij het uitgangsonderzoek als bij responsmeting na behandeling met denosumab. Gemeten verandering van ziekteactiviteit op Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT toont een sterke correlatie met de serummarkers van botombouw. Dit suggereert dat dit onderzoek een betekenisvol instrument kan zijn voor evaluatie van de effectiviteit van behandeling bij patiënten met FD/MAS. Daarbij zou Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT van klinische waarde kunnen zijn bij patiënten met normale waarden van de serummarkers, die echter wel botpijn of andere klinische symptomen hebben. Na<sup>18</sup>F]F-PET/CT kan zodoende ondersteunen in het objectiveren van behandelrespons en een gepersonaliseerde aanpak van patiënten met fibreuze dysplasie bevorderen. Potentiële toekomstige verbeteringen ten opzichte van de onderzochte methodiek zijn vereenvoudiging van kwantificatiemethoden, verbeterde beschikbaarheid en het bewijzen van kosteneffectiviteit van deze techniek voor deze indicatie. Hiermee zouden patiënten met FD/MAS en zorgverleners optimaal kunnen profiteren van toekomstige implementatie van deze techniek in de dagelijkse klinische praktijk. ♦

#### **Referentie**

Link naar digitale proefschrift: <https://books.ipskampprinting.nl/thesis/606810-vdBruggen/>



Vier illustratieve maximale intensiteitsprojecties van Na<sup>18</sup>F-PET/CT's bij patiënten met verschillende skeletale ziekte last in het kader van fibreuse dysplasie (FD). Twee patiënten links met mono-ostotische FD, beide in het proximale linker femur met verschillende uptake op Na<sup>18</sup>F-PET/CT en aan de rechter zijde twee patiënten met poly-ostotische FD. Weergegeven wordt: de Skeletale Burden Score op basis van planaire skeletsintigrafie (SBS), drie Na<sup>18</sup>F-PET/CT-parameters, de serummarkers alkalisch fosfatase (ALP) en fibroblast growth factor 23 (FGF-23), gemeten pijnscores en mobiliteit. Van de twee patiënten met mono-ostotische FD, was SBS in de 17-jarige patiënte marginaal hoger dan bij de 43-jarige patiënt. Tegelijkertijd is de skeletale ziekte last voor de tweede patiënt duidelijk hoger bij meting op Na<sup>18</sup>F-PET/CT met SUVpeak en de twee volumeparameters. Dit correspondeert met serum ALP en FGF-23. NB: de 43-jarige patiënt had ook degeneratieve veranderingen lumbosacraal, deze uptake werd niet geïnccludeerd in de metingen van skeletale ziekte last in het kader van FD. Op de PET/CT-reconstructies betrof deze afwijking duidelijk spondylartrose en geen FD.



# Changing perspectives using nuclear brain imaging: clinical and methodological studies



**G.N. Stormezand, MD, PhD**

Januari 17, 2024

Rijksuniversiteit Groningen

*Promotors:*

Prof. H.P.H. Kremer, MD, PhD

Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD

*Copromotor:*

J. Doorduyn, PhD

In this thesis, clinical and methodological studies have been performed to add to the clarification of as yet insufficiently characterised neurobiological mechanisms in common neurologic and psychiatric conditions, including traumatic brain injury and its sequelae and compulsive pornography use. Traumatic brain injury (TBI) contributes to a considerable number of hospitalisations and its importance is rising as a result of an increasing worldwide incidence and associated social and economic burden. Nuclear imaging techniques have been shown to be a valuable tool to detect early and late metabolic dysfunction in TBI.

## Traumatic brain injury

Results of imaging studies in TBI have been influenced by a large heterogeneity, related to patient inclusion, time elapsed until imaging, imaging analysis methods and the type of injury, which can be classified as mild, moderate or severe. Although not routinely part of the evaluation in the acute phase, the use of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG has led TBI to be metabolically associated with a triphasic temporal pattern, consisting of a hyperacute phase with increased glucose metabolism and a relatively long period with reduced metabolism, followed by a period during which glucose metabolism reaches a normal range. However, chronic regional reductions may persist and [ $^{18}\text{F}$ ]FDG uptake in pericontusional areas may be heterogeneous, with both focal reductions and increases being reported. Using PET with a combination of tracers in moderate TBI, reductions of cerebral metabolic rate of glucose (CRM<sub>glc</sub>) have been shown in the grey matter remote of the lesion in the absence of cerebral blood flow changes, with higher values correlating with better clinical outcome. In white matter, a reduction of the oxygen-to-glucose ratio has been observed after moderate to severe TBI, suggesting the presence of inflammatory cells and elevated anaerobic glycolytic metabolism. The ability to simultaneously measure cerebral blood flow, the cerebral metabolic rate of oxygen and oxygen extraction fraction is an advantage of triple dynamic [ $^{15}\text{O}$ ]O PET ([ $^{15}\text{O}$ ]CO, [ $^{15}\text{O}$ ]O<sub>2</sub>, [ $^{15}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O), yet the practical implementation of triple dynamic [ $^{15}\text{O}$ ]O PET is limited due to the need of an onsite cyclotron and the high production costs. In general, PET or SPECT imaging directed at cerebral

glucose metabolism or perfusion may be more sensitive to detect focal lesions than conventional CT in the acute phase of TBI, especially in mild TBI, and its incremental value may be highest when conventional imaging methods are negative in the presence of post-injury neurological or psychiatric symptoms.

In the chronic phase, functional corticothalamic deficits correlating with neurological outcome have been detected using [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET, even in the absence of structural abnormalities. In the setting of pharmacological interventions, glucose metabolism in various cortical regions has shown to be related to the outcomes of neuropsychological testing and may thus be used as a marker for treatment effectiveness. Studies using other PET tracers in chronic TBI pointed towards reduced neuronal viability and disturbances in various neurotransmitter systems.

Another cellular process which has been implicated in neurodegeneration and has attracted interest in TBI is neuroinflammation. In the acute phase microglia, astrocytes and neurons become active and synthesise inflammatory mediators and complement. This inflammatory response may persist months after the injury has occurred. In this thesis, [ $^{11}\text{C}$ ]PK11195, a first generation TSPO ligand, was used in currently active kickboxers (n=11) and controls (n=11) to determine whether neuroinflammation was present as a consequence of chronic repetitive head injury. The non-displaceable binding potential (BP<sub>nd</sub>) was calculated for the whole brain, as well as for subregions hypothesised to be prone to injury. Although on a group level no

significant differences in  $BP_{nd}$  between active kickboxers and controls could be detected, three individual kickboxers showed widespread increases of TSPO PET signal, with  $BP_{nd}$  exceeding typically reported normal ranges (figure 1). The observed changes could not be correlated to the performance on neurological tests or to surrogate markers of cumulative repetitive head injury (years of training, training frequency, number of bouts or number of lost bouts). The results of this study confirm that a degree of neuroinflammation may be present in currently active athletes exposed to repetitive head injury, even without the presence of neurologic complaints or measurable cognitive

decline. This finding is relevant since drugs aiming to moderate microglia function and improve outcome after TBI are being investigated.

### Psychiatric disorders

In the next section, a critical analysis of hybrid imaging in psychiatric disorders is described that emphasises potential applications as well as limitations, with a focus on the combination of MRI and PET. In the brain, these modalities may be particularly complementary. MRI is capable of producing anatomical images with high soft tissue contrast and is sensitive to macroscopic changes, whereas PET is able to detect disturbances in cellular function related to glucose metabolism,

perfusion or neurotransmitter functionality. Results of PET imaging in major depressive disorder point towards locally reduced serotonin synthesis. Mixed results have been reported with respect to the serotonin transporter in depression. Additional impairments related to GABA and the metabotropic glutaminergic receptor have been described. Anxiety disorders have been consistently associated with increased recruitment of the 'fear network' during fear provocation, whereas results in the resting state point towards reduced benzodiazepine receptor binding in limbic and frontal regions as well as downregulation of  $5HT_{1a}$  receptors. In schizophrenia spectrum disorder,

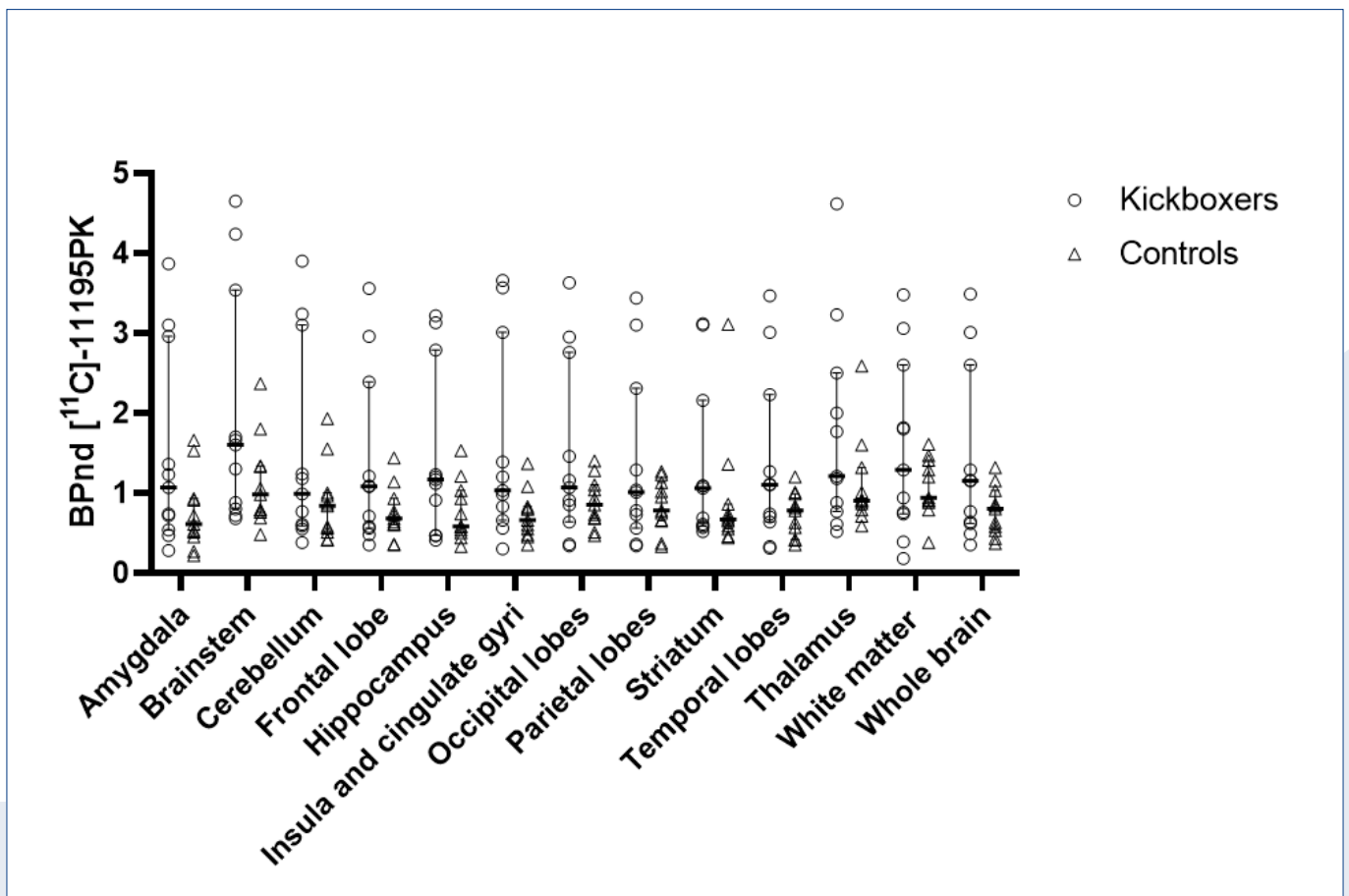


Figure 1.  $BP_{nd}$ 's of  $[^{11}C]PK11195$  in kickboxers ( $n=11$ ) and controls ( $n=11$ ). The symbols represent individual subjects. The horizontal bar reflects the median and the error bars the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartile. Three kickboxers show increased  $BP_{nd}$ 's in multiple regions of the brain.

conflicting results have been reported regarding  $D_{2/3}$  receptor imaging, whereas in substance-related disorders, reductions of  $D_{2/3}$  receptor availability have been a consistently reported finding. In general, the reported findings in many neuroimaging studies related to psychiatry are influenced by heterogeneity in patient selection and MRI findings may help to identify subsets with more specific disturbances. Currently, most single modality studies in psychiatric disorders using MRI have focused on anatomy, white matter integrity and the tracking of neural activity (fMRI). Correlation of PET derived parameters with outcomes derived from MRI may help to integrate findings from multimodal imaging modalities. An integrated PET/MRI system might even offer additional advantages such as the possibility to achieve measurements of neuronal activity and neurotransmitter simultaneously when performing a task or a pharmacological intervention and investigate temporal relationships.

In subjects with psychiatric disorders, different neurobiological disturbances may underlie a clinically similar syndrome. The detection of specific neurobiological abnormalities in patient groups using neuroimaging may have consequences for treatment selection and disease categorisation. Currently, there is continuing debate on whether or not to include certain behavioural addictions in the DSM-V in the section 'Substance-Related and Addictive Disorders. Pornographic addiction (PA) refers to an addiction model associated with compulsive and repeated use of pornographic material. Whether the use of (internet) pornography may indeed become addictive remains a matter of debate. To this end, we investigated the striatal  $D_{2/3}$  receptor availability in

subjects with compulsive pornography use (CPU) using [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride PET and compared with healthy controls without CPU. MRI was used to measure regional cerebral blood flow and assess white matter tract integrity. In substance use disorders, reduced  $D_{2/3}$  receptor availability is an often replicated finding. Similarly, reductions of cerebral blood flow in frontal regions have been reported, which could reflect a lack of inhibitory signalling towards the striatum. In our study we aimed to detect whether similar alterations were present in subjects with CPU. No significant differences between subjects with CPU and controls could be detected, suggesting that other neurobiological mechanisms are involved, which contrasts this form of addiction with other addictive modalities.

### Methodological studies

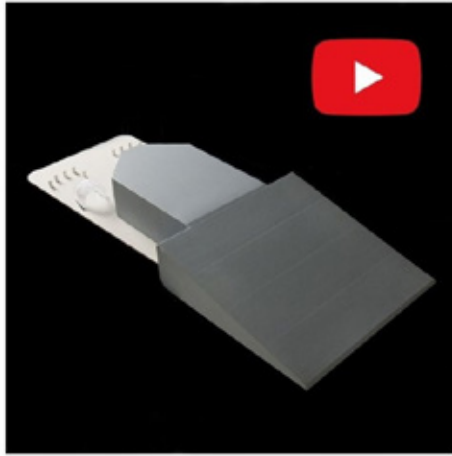
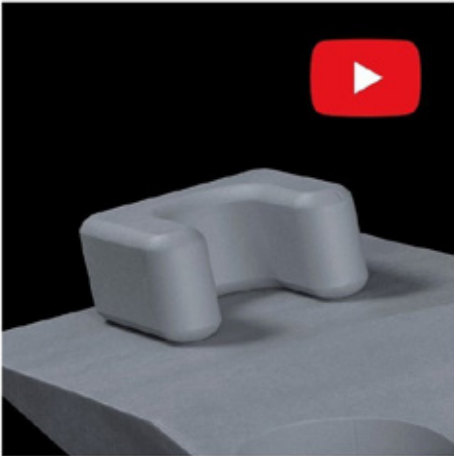
Methodological studies in this thesis focused on applications of 6- $^{18}\text{F}$  fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (FDOPA) PET, a radioligand used to assess presynaptic dopaminergic functioning in neurodegenerative disease and for the detection and staging of neuroendocrine tumours. The University Medical Centre Groningen has extensive experience using this tracer. At our institution, [ $^{18}\text{F}$ ]-FDOPA is prepared by electrophilic fluorination of the trimethylstannyl precursor with [ $^{18}\text{F}$ ]fluorine gas ( $^{18}\text{F}\text{F}_2$ ). After the installation of a Cyclone 18 twin cyclotron (IBA, Belgium), it was possible to improve the production method of [ $^{18}\text{F}$ ]F $_2$ . We investigated the effects of introducing a novel GMP compliant multi-dose production method of [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA ([ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA-H) on the biodistribution of the radiopharmaceutical in subjects with neuro-endocrine tumours. [ $^{18}\text{F}$ ]-FDOPA-H was produced from [ $^{18}\text{O}$ ]O $_2$  via a double-shoot approach

resulting in a higher activity yield, improved molar activity and a lower administered mass than the conventional method ([ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA-L). In our retrospective analysis of 49 subjects with neuro-endocrine tumours scanned using both methods, comparable or slightly higher uptake in various physiological sites was observed as well as a slightly higher uptake in tumour lesions in subjects scanned with [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA-H. This may be relevant when performing quantitative evaluations, such as determining the striatal-to-occipital ratio in presynaptic dopaminergic imaging, and in longitudinal research studies. In day-to-day clinical practice the new production method allows for more subjects to be scanned out of a single production run with little impact on image interpretation.

Finally, we performed intrastriatal analyses of [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA binding to differentiate between idiopathic Parkinson's disease (IPD) and atypical parkinsonian disorders (APD). In IPD, a preferential presynaptic dopaminergic decline of the posterior putamen is present as a consequence of predominantly affected ventrolateral parts of the substantia nigra and its striatal projections. Although this pattern is often observed visually when assessing [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA PET scans, it is unclear whether additional quantification methods would be of value in the differential diagnosis. Subregional VOI analyses were performed to investigate whether this pattern contrasts with the deficits observed in APD. The results of the analyses indicate that although in both groups the posterior putamen is most affected, in APD patients the anterior putamen is spared relative to the caudate nucleus and that in patients with IPD a more linear decrease was present from the head of the caudate nucleus to the posterior putamen. ◆



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





# Towards clinical implementation of PSMA-PET/CT in prostate cancer



## D. Meijer, MD, PhD

7 februari 2024 (cum laude)  
Vrije Universiteit Amsterdam

### Promotores:

Prof. N.H. Hendrikse, MD, PhD  
Prof. A.N. Vis, MD, PhD

### Co-promotores:

D.E. Oprea-Lager, MD, PhD  
P.J. van Leeuwen, MD, PhD

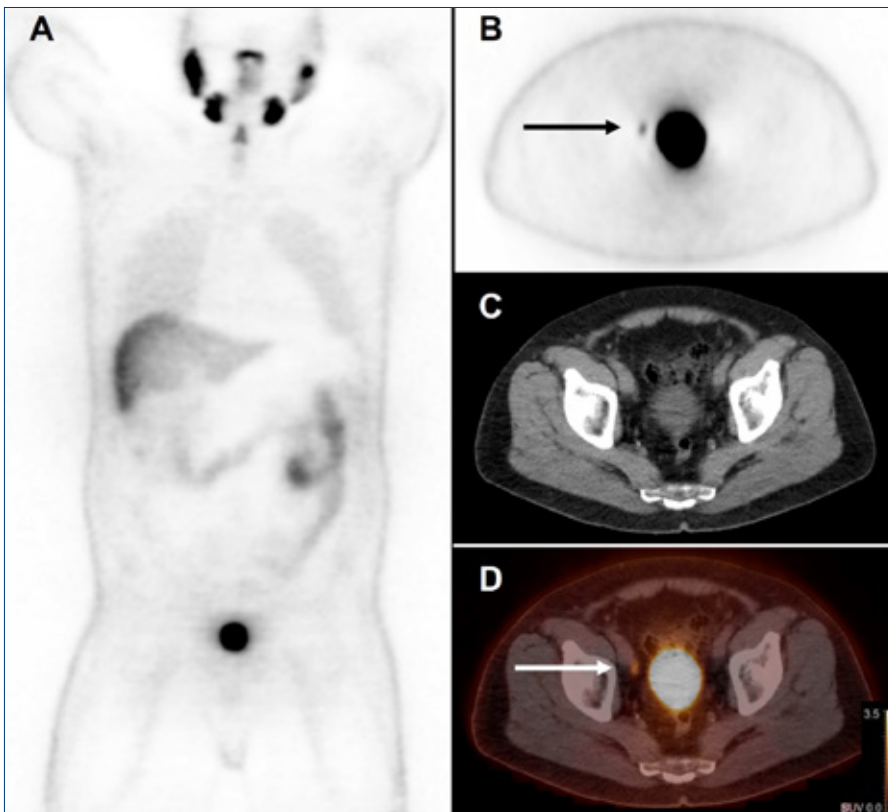
Prostaatcancer is de meest gediagnosticeerde vorm van kanker bij mannen in de westerse wereld. Na longkanker is prostaatcancer de meest dodelijke vorm van kanker in mannen, met gemiddeld ruim 3000 doden per jaar in Nederland. Om patiënten met prostaatcancer goed en effectief te kunnen behandelen, is het essentieel om te onderzoeken of er metastasen zijn ten tijde van de diagnose, of later in het ziekteproces als er een nieuwe behandeling wordt opgestart. Sinds een aantal jaren wordt de PSMA-PET/CT toenemend gebruikt in patiënten met prostaatcancer. In dit proefschrift hebben we de klinische toepasbaarheid van de PSMA-PET/CT onderzocht, en proberen we een

stap te zetten naar implementatie in de klinische praktijk. Ingeval er gesproken wordt over PSMA, hebben wij in onze studies een diversiteit aan tracers gebruikt. Indien het gaat om een specifieke PSMA-tracer, wordt dit aangegeven.

## Primaire stadiëring middels PSMA-PET/CT

De aan- of afwezigheid van metastasen kan de keuze voor wel of geen robotgeassisteerde radicale prostatectomie (RALP) drastisch beïnvloeden. Wij onderzochten de rol van de PSMA-PET/CT in het detecteren van locoregionale lymfekliermetastasen, en vergeleken deze met de huidige gouden standaard voor het detecteren van bekken lymfekliermetastasen, de *extended pelvic lymph node dissection* (ePLND). We vonden dat de PSMA-PET/CT niet in staat was om de ePLND volledig te vervangen. In een specifieke groep patiënten, namelijk patiënten met intermediair prostaatacarinoom, zonder aanwijzingen voor kapseldoorbraak (T3) op de MRI, kan een ePLND veilig achterwege gelaten worden, indien de preoperatieve PSMA-PET/CT geen (lymfeklier)metastasen laat zien. Naar aanleiding van deze resultaten, is een landelijke registratiestudie opgezet, waarin we de ePLND achterwege laten ten tijde van de RALP bij deze geselecteerde patiëntengroep, en vervolgens de oncologische uitkomsten van deze patiënten vervolgen. Deze registratie is momenteel nog bezig, resultaten worden in de loop van 2024 verwacht. Vervolgens onderzochten we voorspellers voor vroege oncologische uitkomsten bij patiënten die een RALP en ePLND ondergingen voor gelokaliseerd prostaatcancer. We

vonden dat, naast reeds bekende (pathologische) prognostische parameters, de aanwezigheid van lymfekliermetastasen op de preoperatieve PSMA-PET/CT (figuur 1) ook geassocieerd was met een verhoogde kans op ziekterugkeer na de operatie. In patiënten die pathologisch bewezen lymfeklieruitzaaiingen hadden na de prostaatoperatie (pN1-ziekte) zagen we dat, zelfs in deze geselecteerde patiëntengroep, de detectie van lymfekliermetastasen middels de preoperatieve PSMA-PET/CT ook geassocieerd is met slechte oncologische uitkomsten na de operatie. De komende jaren zal meer onderzoek gedaan moeten worden naar de beste behandelmethodede voor patiënten met lymfekliermetastasen van prostaatkanker, om zo de korte en lange termijn uitkomsten van deze patiënten te verbeteren. Om te voorspellen of een patiënt locoregionale lymfekliermetastasen heeft, en er dus een ePLND geïndiceerd is tijdens de RALP, zijn er verschillende modellen (nomogrammen) in omloop. Al deze nomogrammen zijn ontwikkeld voordat de PSMA-PET/CT op grote schaal werd gebruikt bij patiënten met prostaatkanker. Met toevoeging van de resultaten van de PSMA-PET/CT aan de bestaande modellen, verbeterden de voorspelling van de meest gebruikte bestaande modellen significant in de huidige populatie. Op basis van deze bevindingen hebben we vervolgens een nieuw nomogram ontwikkeld. Dit nieuwe nomogram, het Amsterdam-Brisbane-Sydney nomogram, presteert beter dan alle bestaande nomogrammen, en is gratis online te gebruiken (<https://www.evidencio.com/models/show/2912>).



Figuur 1. Preoperatieve PSMA PET/CT (A: maximum intensity projection; B = PET; C = CT; D = fusieplaatje) van een patiënt die gepland staat voor radicale prostatectomie met bekkenlymfeklierdissectie, met een parailiacale lymfeklier aan de rechterzijde, verdacht voor lymfekliermetastase (miN1).

### Re-stadiëring middels PSMA-PET/CT na behandeling met curatieve intentie

Na een RALP ontwikkelt 20-40% van de patiënten een biochemisch recidief, gemeten als een stijgende PSA-waarde. Een PSMA-PET/CT kan in deze patiëntengroep gemaakt worden om te beoordelen waar de ziekte zich op dat moment bevindt. Als de ziekte aangetoond is in het gebied waar de prostaat heeft gezeten (de prostaatloge), of als de ziekte niet aangetoond wordt, en er daarbij vanuit wordt gegaan dat de ziekte in de prostaatloge zit, kan er lokaal nabestraald worden op de prostaatloge (*salvage radiation therapy*; SRT).

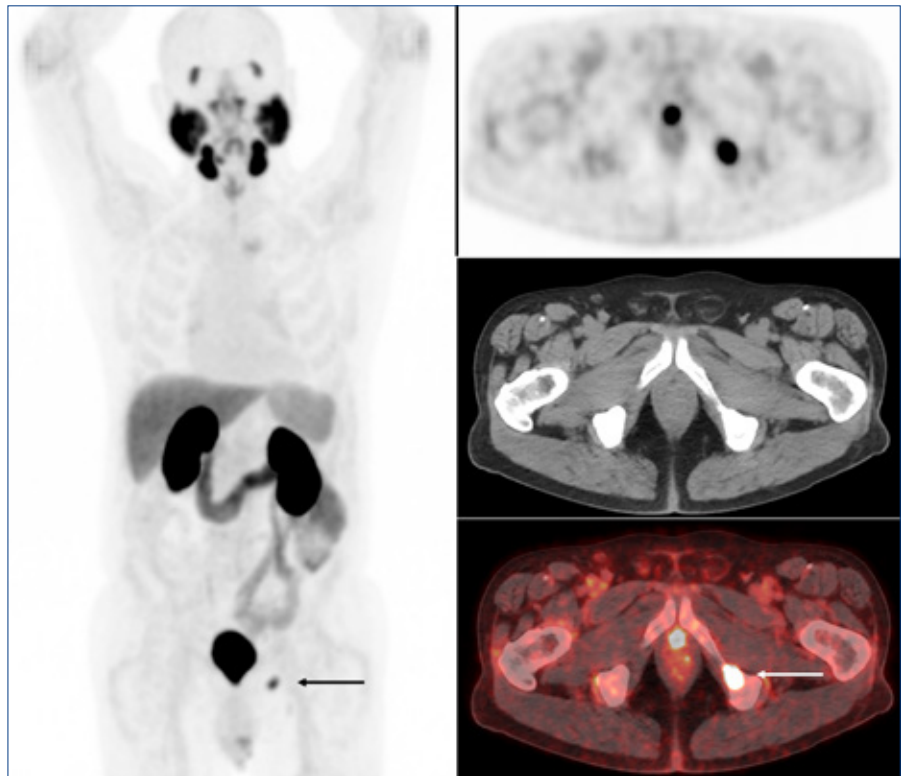
We beschreven de lokalisaties van prostaatkanker bij patiënten met een persisterend meetbare PSA-waarde na de RALP. We observeerden dat in 59% van de gevallen, er op de PSMA-PET/CT aanwijzingen werden gevonden

voor gemetastaseerde ziekte. In deze patiënten is SRT hoogstwaarschijnlijk niet zinvol. Daarnaast onderzochten we de rol van de [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT op de beleidskeuzes bij patiënten met een biochemisch recidief na initiële behandeling. We konden concluderen dat in 41% van de patiënten, de PSMA-PET/CT geleid heeft tot een verandering van het beleid ten opzichte van een situatie waarin er geen PSMA-PET/CT beschikbaar was (figuur 2). Deze getallen zijn zeer veelbelovend. Desalniettemin zal er de komende jaren onderzocht moeten worden of deze beleidswijzigingen ook leiden tot een verbetering van de oncologische uitkomsten van deze patiënten.

Tot slot hebben we de uitkomsten van SRT onderzocht in het PSMA-tijdperk. We vonden dat patiënten een goede respons hadden op SRT, indien er voorafgaand geen metastasen op de

PSMA-PET/CT waren gevonden. Door middel van case-control-matching, konden we dit één-op-één vergelijken met de uitkomsten van SRT vanuit het pre-PSMA-tijdperk. We vonden dat de biochemische progressie-vrije overleving significant langer was bij de patiënten gestadieerd met PSMA-PET/CT voorafgaand aan de SRT, vergeleken met patiënten die in het verleden 'blinde' SRT hebben gehad, zonder informatie van de PSMA PET/CT. Op basis van deze getallen konden we concluderen dat deze scan er toe in staat is om patiënten met een stijgend PSA na de RALP beter te selecteren, waardoor de uitkomsten van SRT tegenwoordig beter zijn dan vroeger. Met in ons achterhoofd deze conclusie, besloten we een nieuw nomogram te ontwikkelen dat de uitkomst van SRT kan voorspellen in een hedendaagse populatie. Met dit nieuwe nomogram (<https://www.evidencio.com/models/show/3019>),

zijn we beter in staat een inschatting te maken van de succeschansen van lokale nabestraling, en kunnen we hiermee patiënten beter informeren over de behandeling. Daarbij opent het deuren om voor patiënten met een lage slagingskans van SRT aanvullende behandelmethoden te onderzoeken naast, of in plaats van, de lokale nabestraling. ♦



*Figuur 2.* Een 76-jarige patiënt met een stijgend PSA naar 0,8 ng/mL, twee jaar na radicale prostatectomie (PSA-nadir <0,1 ng/mL). Salvage radiatie therapie op de prostaatloze (lokale behandeling) was gekozen als behandeloptie. Echter, op de PSMA PET/CT werd een botmetastase (miM1b) gezien in het linker os ischium, resulterend in een beleidswijziging van lokale behandeling richting metastasegerichte behandeling.

# Technologische evolutie en nucleair geneeskundige generaties in Nederland

De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) vierde in december 2023 haar 55-jarig bestaan. Sinds haar oprichting in 1968, eerst één en later twee keer per jaar, werden wetenschappelijke vergaderingen gehouden. Uit het lezen van de samenvattingen van de gepresenteerde onderzoeken kunnen wij zien dat vanaf het begin de Nederlandse nucleaire geneeskunde een vakgebied vol dynamisme was. De evolutie van de apparatuur alsmede de introductie van nieuwe radiofarmaca stonden aan de basis van vele onderwerpen. Tot ongeveer 1994 werden de abstracts en het verslag van de wetenschappelijke vergaderingen gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (NTvG); deze samenvattingen zijn te vinden op de internetsite van de Sectie Historie van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (<https://www.radhis.nl/nvng-vergaderingen.html>). Medio jaren negentig is de publicatie van de wetenschappelijke NVNG-samenvattingen overgenomen door het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (TvNG). Vanaf 2007 zijn de verslagen te vinden in de internetsite van Kloosterhof (<https://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/uitgaven>).

In deze 55 jaren NVNG zijn haar leden getuige en tevens hoofdrolspelers geweest van een continue technologische evolutie wat beeldvorming betreft. Ten tijde van de oprichting van de vereniging in 1968 was op vele afdelingen de rectilineaire scanner nog steeds in functie. Pas vroeg in de jaren zeventig

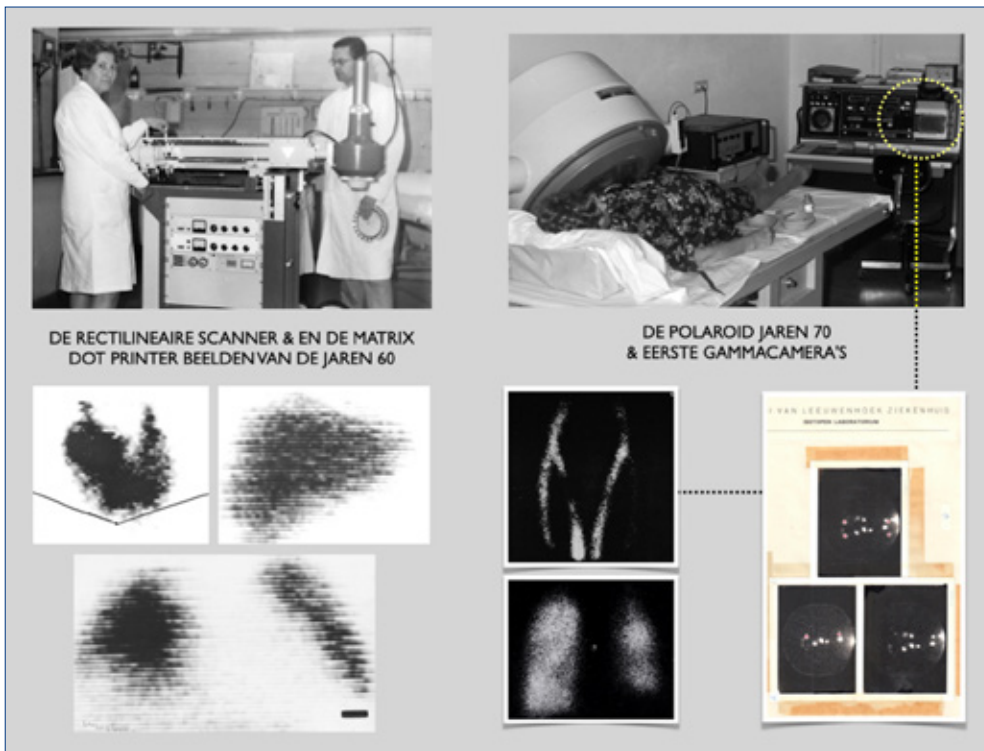
vond de opmars van de cirkelvormige gammacamera plaats. Een paar jaar later zouden de grootveld modellen de kleinveld gammacamera's verdringen. Ongeveer in dezelfde periode werden toepassingsgerichte minicomputers geïntroduceerd die, gekoppeld aan gammacamera's, dynamische functionele studies zoals renogrammen, linkerventrikel ejection fractie, hartwandbeweging e.a. mogelijk maakten. In het laatste decennium van de vorige eeuw gaven de rechthoekige dubbelkops gammacamera's, met de mogelijkheid om in relatief korte acquisitietijden beeldvorming van het gehele lichaam te vervaardigen, een impuls aan het gebruik van de nucleaire geneeskunde in de oncologie. De inmiddels als klassiek beschouwde nucleaire apparatuur voor beeldvorming in de vorige eeuw, zoals SPECT en PET, evolueerde in dit millennium naar SPECT/CT en PET/CT met als gevolg een vrij drastische aanpassing van protocollen en de incorporatie van nieuwe categorieën van patiënten. De voorlopig laatste stap in deze evolutieve geschiedenis wordt gevormd door de lang axiaal gezichtsveld PET/CT en de SPECT/CT met CZT-technologie; deze toestellen werden reeds vóór de Covid-19 crisis geïntroduceerd en zijn tegenwoordig commercieel ruim beschikbaar.

Parallel aan de apparatuur liep de innovatie op het gebied van radioactieve tracers door de jaren heen. Van de orgaangerichte tracers van de eerste jaren van de nucleaire geneeskunde werd overgegaan op tumorgerichte beeldvorming op basis van, eerst, bepaalde tracers zoals gallium-67-citraat, thalium-201-

chloride, indium-111-octreotide e.a. en, vervolgens, met de opkomst van PET-tracers. De opmars van PET/CT (met o.a. de mobiele toestellen in het land die de jaren van "PET op wielen" zouden inluiden) en de ruime beschikbaarheid van [<sup>18</sup>F]FDG in Nederland openden kort na de eeuwwisseling een nieuw tijdperk dat nog in volle ontwikkeling is; de introductie van PET-tracers zoals PSMA en meer recentelijk FAPI hebben deze tendens significant versterkt. Ook in de vorm van [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA dat zich in de laatste jaren heeft toegevoegd aan de mogelijkheden voor nucleaire therapie.

Daarnaast evolueerde in deze decennia de beeldvorming voor wat betreft verwerking vanaf de matrix dot printer gekoppeld aan de rectilineaire scanners en de analoog afgedrukte polaroidplaatjes gegenereerd door de gammacamera's tot speciale consoles die digitale beelden faciliteerden. Deze consoles waren de aanzet tot een totaal filmloos werkende nucleair geneeskundige afdeling. De laatste evolutieve stap op dit gebied is de introductie van specifieke viewers die sinds ongeveer twee decennia met name de analyse van tomografische studies mogelijk maken.



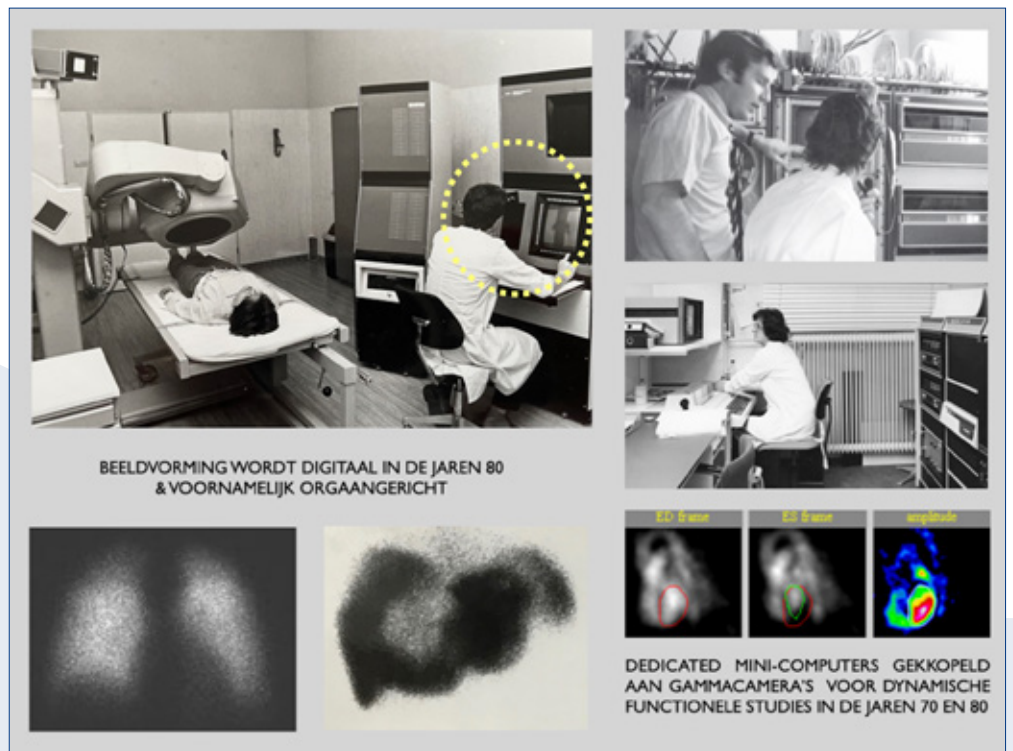


DE RECTILINEAIRE SCANNER & EN DE MATRIX DOT PRINTER BEELDEN VAN DE JAREN 60

DE POLAROID JAREN 70 & EERSTE GAMMACAMERA'S

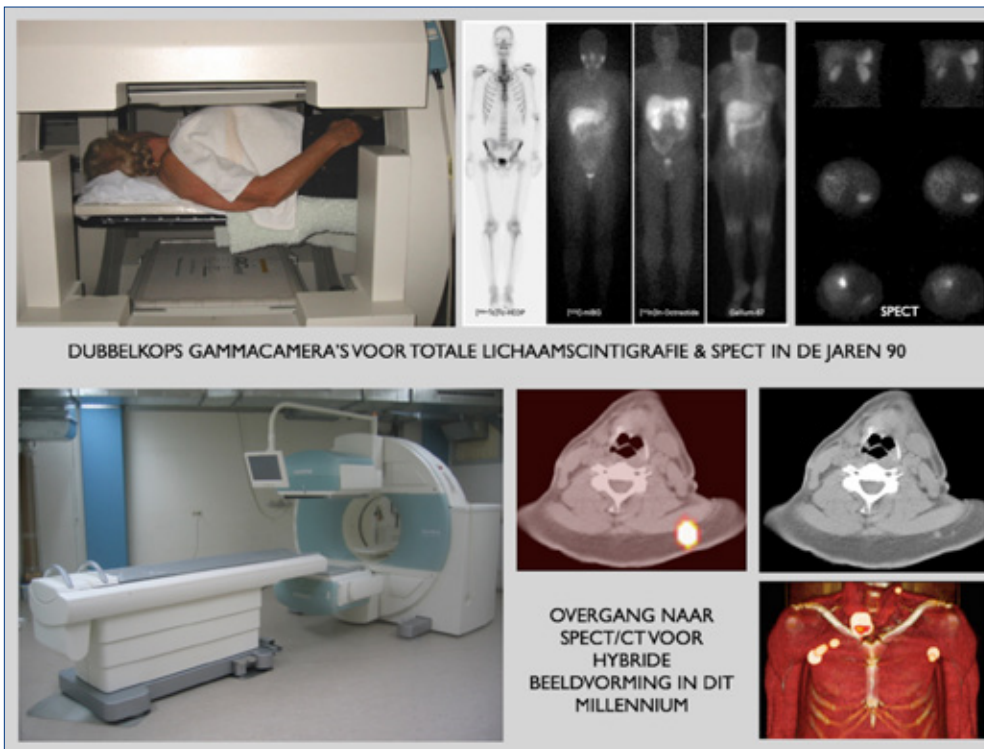
De evolutie van de rectilineaire scanner van de jaren 60 naar de gammacamera van de jaren 70 betekende ook de overgang van de matrix dot printerbeelden naar de polaroidbeelden, analoog gegenereerd vanuit de console (cirkel).

De digitale revolutie bereikt de gammacamera met beeldvorming door middel van een nieuwe generatie consoles (cirkel) en de afbeeldingen worden voornamelijk orgaangericht (in linker kolom aangegeven). Tegelijkertijd, toepassingsgerichte mini-computers (rechts) maken functionele dynamische studies mogelijk.



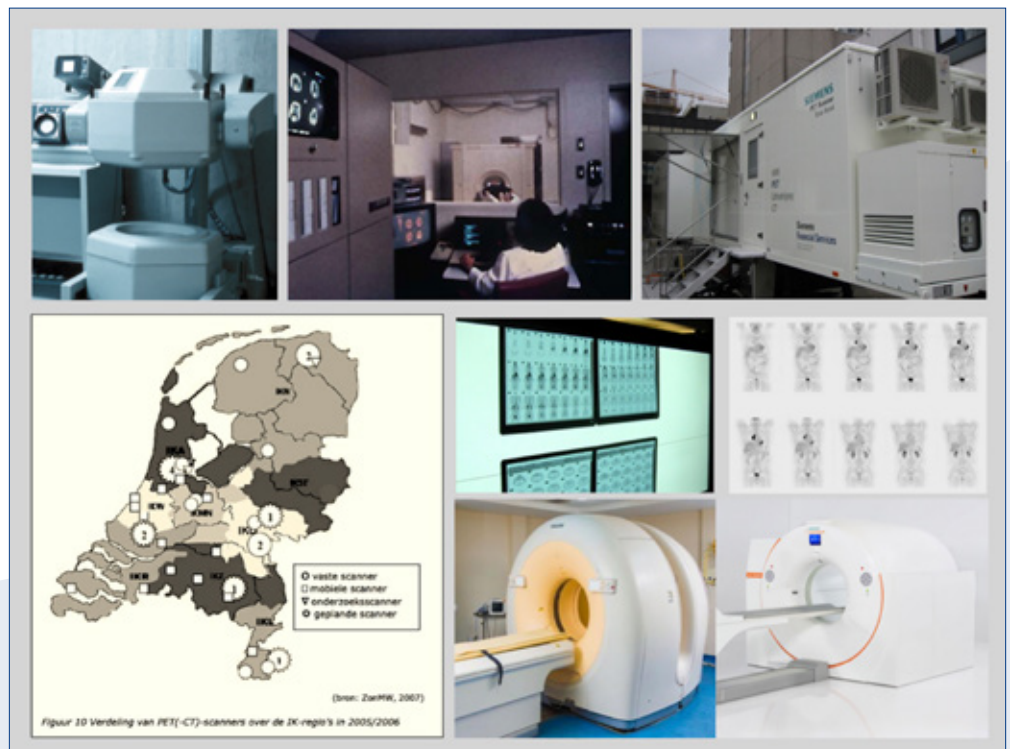
BEELDFORMING WORDT DIGITAAL IN DE JAREN 80 & VOORNAMELIJK ORGAANGERIJD

DEDICATED MINI-COMPUTERS GEKKEPELD AAN GAMMACAMERA'S VOOR DYNAMISCHE FUNCTIONELE STUDIES IN DE JAREN 70 EN 80



Dubbelkops gammacamera's voor totale lichaamsctigrafie met diverse tracers en SPECT (boven) als voorlopers van de SPECT/CT systemen voor hybride beeldvorming geïntroduceerd in het eerste decennium van dit millennium.

De opmars van PET met de eerste camera ontwikkeld in Groningen in 1979 op basis van een dubbelkops gammacamera (links boven) tot en met de laatste generatie PET/CT scanners geïntroduceerd dit millennium (rechts onder). De modaliteit kwam in stroomversnelling in Nederland (zie grafiek met datum 2007 links onder) na de introductie van mobiele PET-eenheden en scanners voor hybride beeldvorming.



Bij dit proces van technologische innovatie zijn minstens vijf generaties van de Nederlandse nucleaire geneeskunde betrokken. De generatie van de oprichters van de NVNG was in grote mate deel van de Grootste Generatie (geboren tussen 1901 en 1927) tezamen met sommige jonge collegae van de Stille Generatie (geboren tussen 1927 en 1945); ze zijn tevens de mensen die aan de wieg stonden van de eerste nucleaire geneeskunde afdelingen (vroeger bekend als "isotopenlaboratoria") en in het begin van de jaren zestig een soort "studiekring voor de toepassing van radioactieve isotopen" vormden die later in een "Isotopensociëit" zou uitmonden. Tot deze generatie hoorden Karel Ephraim, Martien Woldring, Ger van der Ent, Jan van der Schoot, Henk

Beekhuis e.a. De eerste drie verschenen op een enigszins iconische foto samen met I.H.M. van Stekelenburg in het jaar van oprichting van de vereniging in 1968 met Ephraim als voorzitter en van der Ent als secretaris. In de groepsfoto gemaakt naar aanleiding van de lustrumviering in 1998 wordt een belangrijke vernieuwing van de NVNG geconstateerd met de generatie van de Babyboomers (geboren tussen 1945 en 1964) in een leidende rol naast enkele vertegenwoordigers van de Stille Generatie. Dit is te zien op de eerste rij van poserende leden met het NVNG-bestuur in het midden. Voor de groepsfoto van de lustrumviering van 2018 wordt de informaliteit groter met bestuursleden en gewone leden bij elkaar. Het zijn de tijden van de Generatie X (geboren tussen 1965 en

1980) en de opkomst van de Millennials (1981 á 1997). Deze tendens versterkt zich in de recente verenigingsfoto van december 2023 en wordt vooral gekenmerkt door de verdwijning van de stropdassen bij de aanwezigen van het congres.

De lustrumcommissie van de NVNG heeft in het kader van het 55-jarig bestaan van de vereniging een oproep tot reflectie, verbinding, toekomstvisie en saamhorigheid gedaan. Deze transgenerationele waarden en concepten zijn door de jaren heen kenmerkend voor de nucleaire geneeskunde geweest en waren reeds aanwezig vanuit de oprichting van de vereniging in 1968 zoals deze terugblik laat zien. Het is aan de nieuwe generaties om deze te continueren. ♦



Generaties betrokken bij de evolutie van de Nederlandse nucleaire geneeskunde vanaf de oprichting in 1968 (links boven) tot en met de lustrumfoto van december 2023 (rechts onder).



# NVNG Lustrumviering 2023 in beelden















































Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 1, 19 maart 2024



UITGEVERIJ  
KLOOSTERHOF

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

#### Hoofredacteur

dr. B.F. Bulten  
b.bulten@skbwinterswijk.nl  
dr. R.A. Valdés Olmos  
r.a.valdes\_olmos@lumc.nl

#### Redactie

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

*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 46

Nummer 2: 18 juni 2024  
Nummer 3: 17 september 2024  
Nummer 4: 17 december 2024

#### Aanleveren kopij, jaargang 46

Nummer 2: 1 april 2024  
Nummer 3: 1 juli 2024  
Nummer 4: 1 oktober 2024

#### Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit  
tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever  
onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door  
derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als  
bedoeld in Artikel 17, lid 2. der Auteurswet 1912 en  
in het KB van 20-71974 (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

## 2024

### NMN Symposium: Diagnostic and Therapeutic Innovations in the Era of Precision Medicine - Nuclear medicine meets Neuro-Oncology

26 - 27 April 2024, Billrothaus, Vienna, Austria, <https://www.nmn-society.org>

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

9 - 10 May 2024, Las Vegas, USA, <https://www.petctcme.com/las-vegas-may-2024/>

### BNMS Spring 2024 - British Nuclear Medicine Society Annual Spring Meeting

13 - 15 May 2024, Belfast, Northern Ireland, <https://www.bnms.org.uk/mpage/Spring2024Homepage>

### ESMO Breast Cancer 2024

15 - 17 May 2024, Berlin, Germany, <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-breast-cancer-2024>

### ICNC-CT 2024 - International Conference on Nuclear Cardiology and Cardiac CT

19 - 21 May 2024, Sevilla, Spain, <https://www.escardio.org/Congresses-Events/ICNC>

### PSMR 2024 - 10<sup>th</sup> Conference on PET, SPECT and MR Multimodal Technologies, Total Body and Fast Timing in Medical Imaging

20 - 23 May, 2024, Hotel Hermitage, Isola d'Elba, Italy, <https://psmr2024.df.unipi.it>

### FMIR 2024 - The Future of Medical Imaging and Radiotherapy

4 - 6 June 2024, Van der Valk Almere, Netherlands, <https://thefutureofmedicalimaging.nl>

### SNMMI 2024 - Annual Meeting Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

8 - 11 June, 2024, Toronto, Canada, <https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=114208>

### Total-Body PET Conference 2024

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

### IPET 2024 - International Conference on Hybrid Imaging

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

### EANM 2024 - 37<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

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

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

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

## 2025

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

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