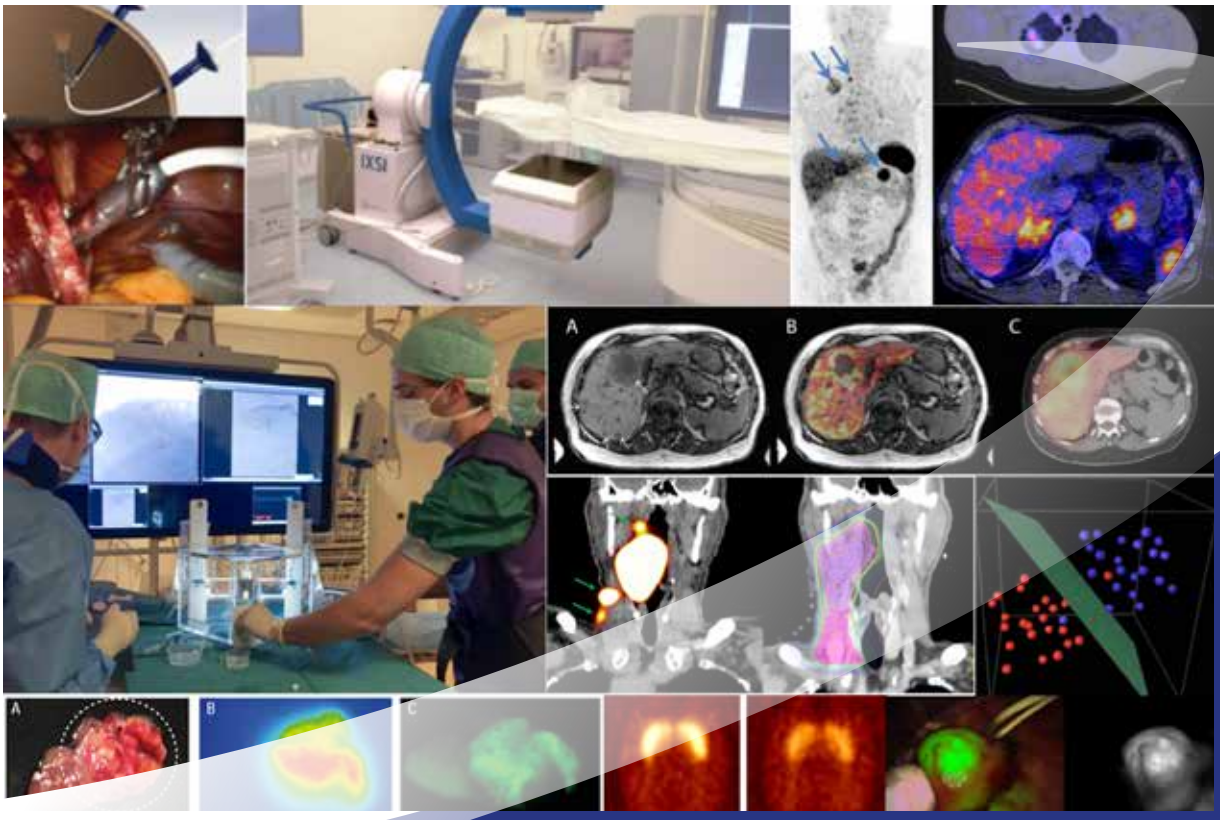
tijdschrift voor
NUCLEAIRE
GENEESKUNDE



Themanummer

Het translationele en interdisciplinaire in de Nucleaire Geneeskunde

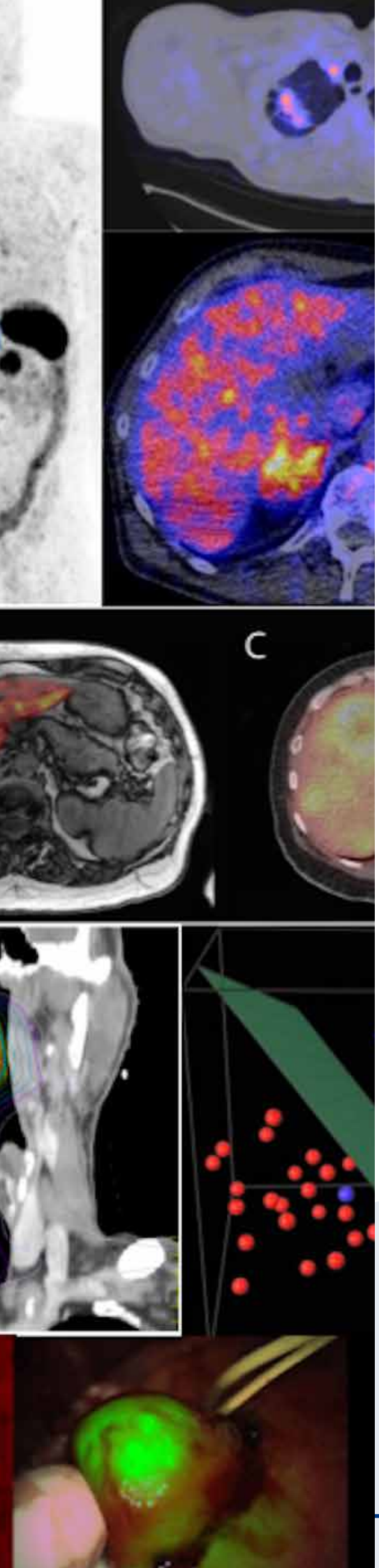
42e jaargang 2020 nummer 4 issn 1381 - 4842

Advanced Accelerator Applications

A Novartis Company

Theragnostic

A visionary approach **to fight cancer**



INHOUD

Radioembolisatie met holmium-166: een brug tussen nucleaire geneeskunde en interventieradiologie
J. Roosen, M. Arntz, M. Janssen, J. Fütterer, J. Nijsen 2512

Tumor-gerichte tracers voor beeldgestuurde operatieve ingrepen: van laboratorium naar operatiekamer
M. Schilham, J. de Gooyer, R. Merkx, M. Rijpkema 2517

Radiobiologie van radionuclidentherapie; van DNA schade tot klinische toepasbaarheid
J. Nonnekens, F. Verburg, M. Konijnenberg 2525

Geavanceerde beeldanalyse technieken voor therapie-op-maat bij vroeg stadium nietkleincellig longkanker
E. Aarntzen, F. Ciompi, C. Jacobs 2531

Zelfontwikkelde AI-toepassingen: van concept naar klinische praktijk
J. van Dalen, J. van Dijk, R. Metselaar, B. Vendel 2536

Lymfedrainage scintigrafie voor radiotherapie planning
W. Vogel, M. Donswijk, A. Al-Mamgani, W. Schreuder 2540

De toegevoegde waarde van Klinisch Technologen voor de Nucleaire Geneeskunde
L.F. de Geus-Oei, K. Slump, J. Harlaar, W. Grootjans 2544

Current status of navigated robot-assisted radioguided surgery – examples in urology
M. van Oosterom, P. van Leeuwen, D. Rietbergen, A. Mottrie, F. van Leeuwen 2556

Translationeel onderzoek ten bate van hersenonderzoek binnen de nucleaire geneeskunde
J. Booij, B. van Berckel 2570

Moleculaire beeldvorming met ^{89}Zr-immunoPET in translationele studies op het gebied van immuuntherapie
D. Giesen, M. Lub-de Hooge, A.H. Brouwers 2576

Hybride beeldvorming in de interventiekamer
H. de Jong, M. Dietze, M. Lam 2583

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 2588

Wat ons verenigt

Aan het einde van het jaar blikken we vaak terug. Wat is er dit jaar gebeurd? Wat hebben we bereikt? Wat heeft ons geraakt? Maar dit jaar zitten we nog midden in een hectische periode, de corona-crisis. Niemand had eind 2019 kunnen voorspellen wat er in 2020 allemaal op ons af zou komen, en vooruitkijken naar 2021 voelt ook een beetje als koffiedik kijken. We hopen allemaal op een vaccin dat ons leven weer enigszins terugbrengt naar normaal, maar óf, hoe, en wanneer, dat is nog onduidelijk. Toch blijkt dat in heel veel opzichten 2020 ook best een normaal jaar is geweest. In grote lijnen zijn onze doelen hetzelfde gebleven. We willen gelukkig zijn op persoonlijk vlak, we willen de patiënten van een zo optimaal mogelijk zorg voorzien, en de meeste onderzoekers streven nog steeds de dezelfde wetenschappelijke doelen na. Alleen de manier waarop we daar komen is anders dan gebruikelijk en dat vraagt om extra veerkracht en flexibiliteit.

Dat geldt ook zeker voor het TvNG. Wij als redactie zetten ons in voor het tijdschrift omdat we van ons vakgebied houden en het leuk vinden om daarover met elkaar en met jullie in gesprek te gaan. In 2020 hebben we slechts één normale redactievergadering meegemaakt, sindsdien zijn het allemaal zoom meetings. Weliswaar hartstikke efficiënt. Er blijven mooie edities van het TvNG verschijnen. Maar wat bij ons blijft hangen is dat we de echte interactie en de informele gesprekken over ons vakgebied missen. We hopen dan ook van harte dat dit in de nabije toekomst weer mogelijk is.

Als we nog wat verder terugkijken naar december 2019 stond het themanummer volledig in het teken van de samenwerking tussen de nucleaire geneeskunde en radiologie. Twee specialismen met heel veel raakvlakken maar ook unieke eigen expertise. In het editorial van het themanummer 2019 werd onder andere gesproken over de eerste *'Corona-aios'* op de werkvloer. In december 2020 roept het woord *'Corona-aios'* bij menigeen hele andere associaties op. Maar de praktijk heeft het afgelopen jaar wederom laten zien dat wij als nucleair geneeskundigen en onderzoekers niet op een eiland zitten, en dat multidisciplinaire samenwerkingen essentieel zijn. Dit uit zich onder andere in de corona-crisis, waarbij verschillende ziekenhuizen nauw samenwerken en elkaars patiënten overnemen om de reguliere zorg zo goed mogelijk doorgang te laten vinden. Ook binnen ziekenhuizen wordt nauw samengewerkt tussen specialismen. AIOS en onderzoekers werken in de COVID-19 zorg op de ICU of verpleegafdeling. Nucleair geneeskundigen verslaan oncologische CTs en PET/CT scanners worden ingezet voor electieve CTs. Kortom, in korte tijd worden bruggen gebouwd en vernieuwingen doorgevoerd, waarvan een deel hopelijk blijvend de patiëntenzorg kan verbeteren.

In het huidige themanummer bouwen we voort op het multidisciplinaire aspect van de nucleaire geneeskunde. Er komen verschillende voorbeelden aan bod waarbij de kracht van de nucleaire geneeskunde gecombineerd wordt met andere disciplines, variërend van technisch, tot biologisch en klinisch. Juist deze samenwerkingen maken het mogelijk dat we vanuit de nucleaire geneeskunde op een heel breed niveau impact hebben op de gezondheidszorg en het wetenschappelijk onderzoek in Nederland en daarbuiten.

Vooruitkijken naar 2021 is lastig. Kunnen we binnenkort weer terug naar het 'oude normaal' en welke veranderingen van de afgelopen periode willen we juist vasthouden? Ik waag me niet aan een uitspraak zoals Ben Bulten in het editorial van december 2019: *"Uit ons (recente) verleden kunnen we in elk geval leren dat grote veranderingen mogelijk zijn"*. Want dat bleek een schot in de roos dat niet in het huidige editorial kan worden overtroffen. Maar terugkijkend op de laatste edities van het TvNG wordt duidelijk dat de nucleaire geneeskunde juist vanwege haar multidisciplinariteit uitstekend toegerust is om veranderingen in de samenleving op te vangen. Dit multidisciplinaire aspect moeten we blijven inzetten om de patiëntenzorg en het wetenschappelijk onderzoek vooruit te brengen. Dat is tenslotte wat ons verenigt.

Sandra Heskamp
Renato Valdés Olmos
Ben Bulten

Coverfoto: Collage van beelden van diverse artikelen van dit themanummer

Radioembolisatie met holmium-166: een brug tussen nucleaire geneeskunde en interventieradiologie

J. Roosen, MSc; M.J. Arntz, MSc; M.J.R. Janssen, PhD; prof. J.J. Fütterer; J.F.W. Nijsen, PhD
Afdeling Beeldvorming, Radboud Institute for Health Sciences, Radboudumc, Nijmegen, Nederland

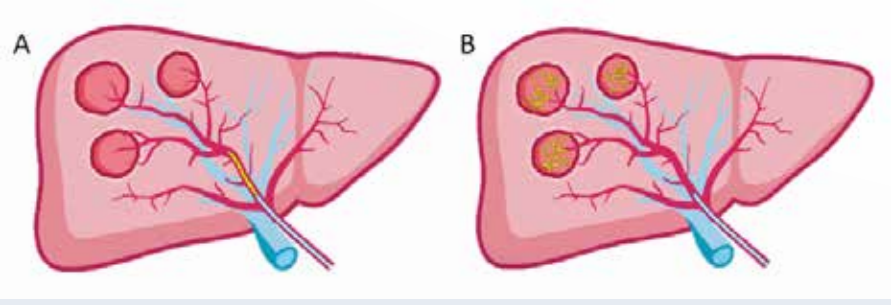
Introductie

Radioembolisatie is een techniek waarbij primaire en secundaire tumoren in de lever behandeld worden middels interne radiotherapie. Hiertoe worden er radioactieve microsferen met een diameter van ongeveer 30 micrometer toegediend via een microkatheter in de (aftakkingen van de) arteria hepatica, welke door hun grootte vastlopen in de arteriolen van zowel de tumoren als het gezonde leverweefsel (zie figuur 1). Levertumoren worden vaak primair arterieel gevoed terwijl het gezonde leverweefsel voornamelijk portoveneus bloed ontvangt (1), waardoor er naar verhouding meer microsferen richting de tumoren stromen en er daar ook de hoogste stralingsdosis gedeponeerd wordt.

De eerste gepubliceerde studies waarbij radioactieve microsferen werden toegediend aan patiënten met leverkanker dateren uit de jaren tachtig (2). Toentertijd werd de arteria hepatica aangeprikt tijdens een laparotomie, om vervolgens via een canule de radioactieve microsferen rechtstreeks toe te dienen. Een bijzondere bijkomstigheid was dat er direct "dosimetrie" verricht kon worden middels een bèta-probe, rechtstreeks aan het leveroppervlak. Dit scenario is inmiddels nauwelijks meer denkbaar: radioembolisatie, ook wel *selective internal radiation* therapy of SIRT genoemd, is uitgegroeid tot een volwassen techniek die in Nederland in de richtlijnen is opgenomen als therapie voor hepatocellulair carcinoom (HCC) en colorectale levermetastasen (CRC).

De huidige samenwerking

Deze procedure vraagt om een nauwe samenwerking tussen de interventieradioloog en de nucleair geneeskundige dan wel nucleair radioloog. Hierbij denkt men in eerste instantie met name aan de samenwerking tijdens de procedure zelf, waarbij de interventieradioloog de katheter voor toediening plaatst in de (aftakkingen van de) arteria hepatica en de nucleair geneeskundige/nucleair radioloog via de katheter de radioactieve microsferen toedient.



Figuur 1. Schematische weergave van de radioembolisatie-procedure. In figuur 1A worden de microsferen (in geel weergegeven) geïnjecteerd in de arteria hepatica. In figuur 1B zijn de microsferen vastgelopen in de arteriolen rondom de tumoren. NB: de microsferen die vastlopen in de arteriolen in het gezonde leverweefsel zijn niet weergegeven in deze illustratie.

De samenwerking gaat echter veel verder dan dit. Het begint al met de indicatiestelling: is dit de juiste patiënt en het juiste moment in het behandeltraject van de patiënt voor radioembolisatie? Dit is typisch iets voor de interventieradioloog en nucleair geneeskundige/nucleair radioloog om te bespreken in het multidisciplinaire overleg. Daarna komt het voorbereiden van de planningsprocedure, door op basis van CT- of MRI-beelden de anatomie van de levervasculatuur te bekijken in relatie tot de locaties van de tumor(en), om zo alvast voorlopige katheterposities voor het toedienen van de therapie te kiezen. Daarbij kan dan rekening worden gehouden met de mogelijkheid om een selectieve behandeling te doen (en zo ook delen van het gezonde leverweefsel volledig te sparen), hetgeen met name bij patiënten met een onderliggende levercirrose erg belangrijk is. Ook over de positie van de microkatheter ten opzichte van vertakkingen in de vasculatuur wordt dan al nagedacht, en over de noodzaak van het afsluiten van aftakkingen die organen anders dan de lever voeden. Dit plan wordt tijdens de voorbereidende procedure getest, door te toetsen of de directe angiografie overeenkomt met de verwachting en

door met rotatie-angiografie de bij de vaten horende stroomgebieden goed in kaart te brengen. Tijdens de procedure moeten beslissingen worden genomen over de daadwerkelijke te kiezen katheterposities, en dit gaat in samenspraak tussen interventieradioloog en nucleair geneeskundige/nucleair radioloog. Het opgestelde plan wordt getest door het toedienen van technetium-gelabelde albumine macroaggregaten (^{99m}Tc-MAA) of holmium microsferen met een lage specifieke activiteit (QuiremScout®). Deze scan geeft informatie over de veiligheid (longshunt, extrahepatische deposities) en de mate van tumor targeting, waarmee de nucleair geneeskundige/nucleair radioloog en interventieradioloog samen dan het definitieve behandelplan vastleggen.

Voor de behandeling zijn in Nederland drie CE-geregistreerde producten beschikbaar, waarvan er twee gebaseerd zijn op het isotoop yttrium-90: glazen microsferen (TheraSpheres, Boston Scientific) en microsferen van hars (SIR-Spheres, Sirtex SIR Spheres Ltd). Het derde product bevat holmium-166 en deze microsferen bestaan uit polymelkzuur (QuiremSpheres®, Terumo). Ondanks dat er qua effectiviteit weinig verschil is gevonden tussen de producten (3,4), zijn er twee essentiële verschillen. De glazen yttrium-90 microsferen hebben een veel hogere specifieke activiteit dan de andere twee soorten microsferen en de holmium-166 microsferen bieden uitgebreidere beeldvormingsmogelijkheden, vanwege de gammastraling die holmium-166 uitzendt en het paramagnetisme van het holmium dat visualisatie en kwantificatie middels MRI mogelijk maakt (5).

Wisselende behandelresultaten

Initiële studies rondom radioembolisatie hebben zich voornamelijk gericht op patiënten voor wie er geen reguliere behandelopties meer waren. In deze studies werd er ondanks het vergevorderde karakter van de ziekte toch vaak een veelbelovend resultaat van de behandeling gevonden. Zo is er bijvoorbeeld in een cohort van 85 patiënten met HCC een therapie-effect gevonden in 80% van de patiënten (6). In een ander voorbeeld werd er in patiënten met levermetastasen van colorectale origine (na meerdere lijnen systemische therapie) met radioembolisatie toch in twee derde van de casus tenminste stabiele ziekte in de lever bereikt (7). Al met al heeft dit aanzet gegeven tot meerdere fase-3-studies waarin geprobeerd is radioembolisatie in te zetten als eerstelijnszorg. In de SARAH-studie (8) werd in HCC-patiënten radioembolisatie vergeleken met sorafenib en in de FOXFIRE, SIRFLOX en FOXFIRE-Global-studies (9) werd in CRC-patiënten behandeling middels chemotherapie vergeleken met een combinatie van chemotherapie met radioembolisatie. De resultaten van al deze studies zijn als negatief geïnterpreteerd: bij HCC-patiënten was er geen verschil in overleving tussen de radioembolisatie-groep en de sorafenib-groep, en bij de CRC-patiënten leverde het toevoegen van radioembolisatie aan het standaardregime geen overlevingsvoordeel op. Een onderbelicht aspect van de SARAH-studie is het feit dat er in de radioembolisatie-groep veel minder bijwerkingen werden gezien dan bij de patiënten die met sorafenib behandeld zijn, en dat de patiëntbelasting van radioembolisatie als eenmalige interventie gering was, wat vanuit patiëntperspectief de radioembolisatie uiteraard aantrekkelijker maakt. De typische bijwerkingen van radioembolisatie zijn moeheid, misselijkheid, buikpijn en koorts, waarbij de moeheid vaak langer aanhoudt (enkele weken) dan de andere symptomen (enkele dagen tot één week).

Hoe dan ook lijken de resultaten van de fase-3-studies met name te onderstrepen dat radioembolisatie verder zal moeten worden geoptimaliseerd om een volwaardige plaats in het behandelpalet te krijgen. Een van de grootste kritiekpunten op deze fase-3-studies is het feit dat er nauwelijks dosimetrie verricht is. Daarnaast valt op de patiëntselectie in deze studies veel aan te merken, met name omdat de mate van preferentiële arteriële doorbloeding van de tumoren geen rol speelde bij de inclusie. Tenslotte lijkt er nog veel ruimte voor verbetering van de wijze van toedienen van de microsferen.

Het belang van dosimetrie

Dosimetrie wordt verricht aan de hand van scans waarmee de activiteitverdeling over de lever afgebeeld wordt, waarmee de dosisverdeling berekend kan worden. Dit is typisch werk dat door de nucleair geneeskundige of nucleair radioloog, al dan niet samen met een klinisch fysicus of technisch geneeskundige wordt verricht. Recent is er, 3 jaar na publicatie van de resultaten van de SARAH-studie, een artikel verschenen waarin er gepoogd is alsnog dosimetrie te verrichten in dit cohort (10). Doordat de studie niet ingericht was op een dosimetrisch eindpunt, was het niet eenvoudig om een dosis-respons-analyse uit te voeren. Zo was er bijvoorbeeld geen consensus tussen de verschillende centra of er na behandeling een PET/CT, remstralings-SPECT/CT of helemaal geen beeldvorming verricht moest worden om de verdeling van de yttrium microsferen in kaart te brengen. Hierdoor bleven de auteurs beperkt tot een schatting van de dosis op basis van de verdeling over de lever van de ^{99m}Tc-MAA die tijdens de planningsangiografie enkele dagen tot weken voor de behandeling waren toegediend. Ondanks alle tekortkomingen in de methodiek is het resultaat van deze dosimetriestudie overweldigend. Er is namelijk gevonden dat in de patiënten van wie alle tumoren op basis van de ^{99m}Tc-MAA-SPECT een geschatte dosis boven de 100 Gy

ontvingen, én er een goede visuele match was tussen de ^{99m}Tc-MAA-SPECT en de ^{90}Y-PET of SPECT (wat impliceerde dat de vooraf geschatte verdeling ook gerealiseerd was bij de behandeling), de overleving significant groter was dan in patiënten bij wie dit niet het geval was (mediane overleving van 24,9 maanden vs. 14,1 maanden). Dit bevestigt dat het essentieel is dat er in al het tumorweefsel een bepaalde dosisdrempel overschreven wordt. Dit impliceert ook dat er mogelijkheden zijn om op basis van de voorbereidende procedure een inschatting te maken of de patiënt baat zal hebben van de radioembolisatie, hetgeen ook als inclusiecriterium zou kunnen worden gebruikt in toekomstige studies en voor de implementatie in de kliniek.

Therapie-simulatie vooraf

Om een goede dosis te bereiken in alle tumorlocalisaties is het van groot belang dat de nucleair geneeskundige/nucleair radioloog en de interventieradioloog elkaar perfect aanvullen. Het is de kunst om tijdens de planningsangiografie een optimaal plan te maken, waarbij de microkatheter zo gepositioneerd wordt dat de tumoren zo goed mogelijk bereikt worden terwijl de dosis op de gezonde lever zoveel mogelijk beperkt wordt. Tijdens deze planningsangiografie wordt een therapie-simulatie gedaan door ^{99m}Tc-MAA toe te dienen. Recent is daar de mogelijkheid bijgekomen om een kleine hoeveelheid holmium-166 spheres toe te dienen met een lage specifieke activiteit (QuiremScout®). Het voordeel van deze laatste is dat de deeltjesgrootte exact hetzelfde is als van de therapie en dat het isotoop niet loskomt van de microsferen, hetgeen bij de macroaggregaten wel al snel gebeurt. Middels deze scout-dosis worden drie aspecten beoordeeld:

1) Is er shunting naar de longen? Dit kan met name optreden bij HCC-patiënten, door arterioveneuze verbindingen in de tumoren.

2) Komt er geen activiteit buiten de lever, zoals in de maag of darmen? Indien dit het geval is moet ofwel de katheterpositie worden aangepast, of moet het vat dat dit veroorzaakt worden geïdentificeerd (wat vaak kan door gericht terug te kijken naar de tijdens de angiografie gemaakte beelden) en zo mogelijk worden afgesloten.

3) Hoe is de verdeling in de lever en is er goede preferentiële targeting van de tumor(en)? Dan is het eenvoudig om een hoge dosis in de tumor(en) te halen bij een lage dosis in het gezonde leverweefsel. Indien er weinig preferentiële targeting van de tumoren is dan moet worden beoordeeld of wel voldoende dosis kan worden gehaald zonder de toekomstige leverfunctie te compromitteren.

Bij al deze punten is interactie tussen de interventieradioloog en nucleair geneeskundige/ nucleair radioloog van groot belang om te komen tot een optimaal behandelplan.

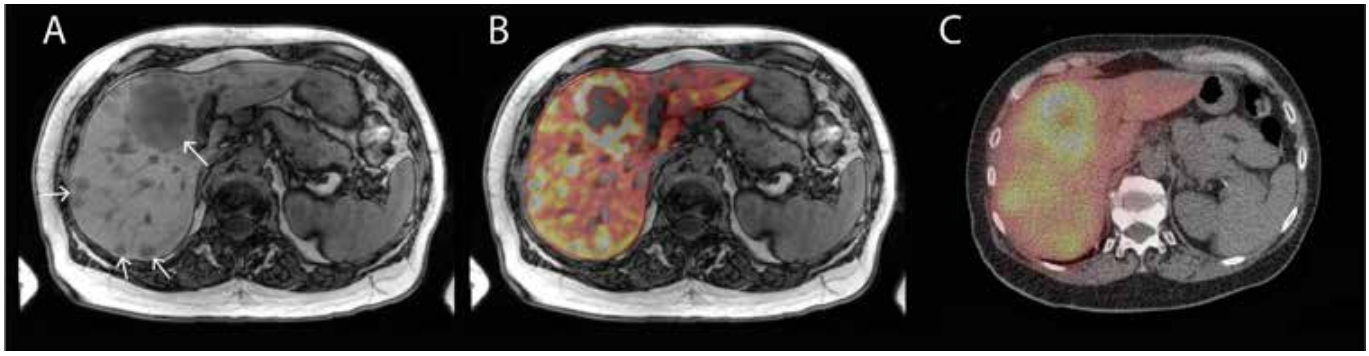
Het uitvoeren van de radioembolisatie zelf is daarna relatief eenvoudig, waarbij het uiteraard van belang is dat het hele team samen let op de stralingshygiëne. Maar met het uitvoeren van de radioembolisatie is de behandeling eigenlijk nog niet klaar: er moet een scan wordt gemaakt om de gerealiseerde dosis in de tumoren vast te leggen. Op basis hiervan kan worden voorspeld hoe de laesies zullen reageren en kan worden overwogen aanvullend te behandelen indien er (delen van) tumoren onvoldoende activiteit ontvangen hebben. Dit zou kunnen met een herbehandeling middels radioembolisatie, maar mogelijk ook middels een ablatieprocedure. Momenteel wordt deze dosimetrie na behandeling vaak niet overwogen en wordt vrijwel nooit tot aanvullende behandeling overgegaan. Hierdoor blijft een deel van de procedures suboptimaal.

Dosimetrie middels MRI

Zoals eerdergenoemd, is het met de holmium-166 microsferen mogelijk om dosimetrie te verrichten gebaseerd op MRI, een concept dat verdere uitleg behoeft. Het metaal holmium is namelijk paramagnetisch, wat wil zeggen dat het zeer lokaal het magnetische veld in de MRI-scanner verstoort. Hierdoor ontstaat er een signaalverlies ter plaatse van de holmiumdeposities, dat direct te relateren is aan de hoeveelheid holmium ter plaatse. Wanneer er voor en na de behandeling een MRI-scan gemaakt wordt, kan de verandering in signaalintensiteit gekwantificeerd en omgerekend worden naar een hoeveelheid holmium per voxel. Met behulp van de hoeveelheid holmium per microsfeer en de specifieke activiteit van het holmium resulteert dit in een hoeveelheid activiteit per voxel, die vervolgens via een *dose-point kernel* resulteert in een dosis per voxel (11).

Er zijn een aantal voordelen aan deze indirecte manier om de dosis in de lever en tumoren te bepalen ten opzichte van de conventionele PET/CT of remstralings SPECT/CT (bij yttrium-90 microsferen) en SPECT/CT (bij holmium-166 microsferen) na radioembolisatie. Eén van de voordelen is de hoge resolutie die op deze manier bereikt kan worden, tot 2 × 2 millimeter *in plane* (zie figuur 2) en plakdikte van 4 mm. Het is namelijk belangrijk om een gedetailleerd beeld te krijgen van de heterogene dosisverdeling die ontstaat na radioembolisatie. De bètastraling heeft een bereik van slechts enkele millimeters en zodoende wordt een tumor mogelijk suboptimaal behandeld indien de microsferen zich niet homogeen genoeg verdelen over het tumorvolume.

Een tweede voordeel is dat het middels MRI in principe mogelijk is om reeds gedurende de procedure inzicht te krijgen in de dosisverdeling. Indien de toediening plaatsvindt terwijl de patiënt in de MRI-scanner gepositioneerd is, zou het team de



Figuur 2. Een casus van een patiënt met intrahepatisch cholangiocarcinoom, tumoren zijn aangegeven met witte pijlen in figuur 2A. Figuur 2B en 2C zijn voorbeelden van dosimetrie op basis van respectievelijk MRI en SPECT.

dosisverdeling kunnen beoordelen met de katheter nog in *situ*. Dat biedt mogelijkheden om de tumordosis te verhogen. Als de tumor goed wordt bereikt maar er nog onvoldoende tumordosis is gehaald, terwijl het gezonde leverweefsel nog niet aan de gestelde limiet is gekomen, kan er nog meer worden toegediend via dezelfde katheterpositie. Als delen van de tumoren niet goed genoeg zijn bereikt zou de interventieradioloog de katheter kunnen verplaatsen om de gemiste delen alsnog te bereiken. Dit is een concept waar wij in het Radboudumc naartoe werken, momenteel loopt er een haalbaarheidsstudie naar deze MRI-gestuurde aanpak van radioembolisatie (clinicaltrials.gov identificatienummer NCT04269499).

In het operatiekamercomplex van ons centrum hebben we het zogenoemde *Medical Innovation Technology expert Centre* (MITeC), waarin er een hybride operatiekamer (uitgerust met *cone beam CT*) direct naast een ruimte met een 3T MRI scanner gepositioneerd is (figuur 3). Met behulp van deze faciliteit kunnen wij de huidige studie uitvoeren. De katheter wordt in positie gebracht onder röntgendoorlichting zoals gebruikelijk bij radioembolisatie en vervolgens wordt de patiënt vervoerd naar de MRI-scanner in de ernaast gelegen kamer. Hier wordt geverifieerd dat de katheter tijdens dit transport niet verplaatst is en worden de holmium microsferen toegediend.

Dit toedienen gebeurt in fracties, wat wil zeggen dat de gebruikelijke dosis wordt opgesplitst in een aantal delen, met beeldvorming tussen de toedieningen in. Op deze manier krijgen we *semi-real-time* inzicht in de distributie van de microsferen.

Indien de katheter verplaatst moet worden, om bijvoorbeeld in één sessie zowel de rechter als linker leverhelft te behandelen, wordt de patiënt na behandeling vanuit de eerste positie eerst weer teruggereden naar de *cone beam CT* om vervolgens de behandeling vanuit de tweede positie weer in fracties in de MRI-scanner te krijgen.

Figuur 3. Foto van het Medical Innovation Technology expert Centre (MITeC) in het Radboudumc. Op de voorgrond de hybride OK met cone beam CT, achter de openstaande deur is op de achtergrond de MRI zichtbaar.

Toekomstperspectief

De eerste uitkomsten geven al wat inzicht in de manier waarop de microsferen zich gedurende de behandeling verdelen over de lever en de tumoren. Bij sommige tumoren hebben we het idee dat het mogelijk zou zijn om nog meer microsferen toe te dienen, omdat de dosis in de gezonde lever gedurende de procedure laag blijft. Ook is het interessant dat niet alle fracties microsferen op dezelfde plekken terechtkomen: het toedienen van meer microsferen kan ervoor zorgen dat je gebieden binnen een tumor bereikt die je eerder nog niet bereikt had. Samen met de interventieradioloog en nucleair geneeskundige/nucleair radioloog worden deze beelden geanalyseerd en wordt eindelijk inzicht verkregen in wat het effect is van de hoeveelheid deeltjes op de tumorverdeling.

Hoewel de huidige studie voornamelijk gericht is op haalbaarheid, werken we naar een vervolgstudie waarin we op basis van deze beeldvorming werkelijk beslissingen willen gaan nemen om tot een betere behandeling te komen, zoals hierboven beschreven. We denken dat we, wanneer we op basis van beeldvorming alles uit de behandeling halen wat mogelijk is, de progressievrije overleving in ten minste de lever te verbeteren is.

Indien het bovenstaande concept inderdaad de veelbelovende mogelijkheden laat zien die wij verwachten, zal er uiteindelijk een translatie moeten plaatsvinden om de beeldgestuurde behandeling buiten het MITeC mogelijk te maken. Hierbij kan men denken aan een volledig MRI-geleide radioembolisatie, of er zou gebruik gemaakt kunnen worden van een andere modaliteit om de microsferen reeds tijdens de behandeling af te beelden, zoals met SPECT of CT. Er zullen dan een aantal medisch-technologische ontwikkelingen gemaakt moeten worden om deze translatie plaats te laten vinden, maar dit lijkt niet onoverkomelijk te zijn.

Al met al kunnen we concluderen dat dit concept een intensieve samenwerking tussen de interventieradiologie en de nucleaire geneeskunde vergt, nog intensiever dan op dit moment al bestaat voor de radioembolisatie. Op basis van de beeldvorming zullen er in goed overleg ad hoc beslissingen genomen moeten worden over hoe de behandeling op individueel niveau optimaal kan verlopen. Alleen op deze manier kan radioembolisatie naar een hoger niveau getild worden.

joey.roosen@radboudumc.nl ♦

Referenties

1. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol. 1954;30(5):969-77
2. Burton MA, Gray BN, Klemp PF, Kelleher DK, Hardy N. Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver. Eur J Cancer Clin Oncol. 1989;25(10):1487-91
3. Prince JF, van den Bosch M, Nijsen JFW, Smits MLJ, van den Hoven AF, Nikolakopoulos S, et al. Efficacy of Radioembolization with (166)Ho-Microspheres in Salvage Patients with Liver Metastases: A Phase 2 Study. J Nucl Med. 2018;59(4):582-8
4. Radosa CG, Radosa JC, Grosche-Schlee S, Zophel K, Plodeck V, Kuhn JP, et al. Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice. Cardiovasc Intervent Radiol. 2019;42(3):405-12
5. Klaassen NJM, Arntz MJ, Gil Arranja A, Roosen J, Nijsen JFW. The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review. EJNMMI Radiopharm Chem. 2019;4(1):19
6. Garin E, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, Mesbah H, et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with (90) Y-loaded glass microsphere radioembolization. Liver Int. 2017;37(1):101-10
7. Willowson KP, Hayes AR, Chan DLH, Tapner M, Bernard EJ, Maher R, et al. Clinical and imaging-based prognostic factors in radioembolisation of liver metastases from colorectal cancer: a retrospective exploratory analysis. EJNMMI Res. 2017;7(1):46
8. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. The lancet Oncology. 2017;18(12):1624-36
9. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol. 2017;18(9):1159-71
10. Hermann AL, Dieudonne A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with (90)Y in the SARAH Study. Radiology. 2020:191606
11. van de Maat GH, Seevinck PR, Bos C, Bakker CJ. Quantification of holmium-166 loaded microspheres: estimating high local concentrations using a conventional multiple gradient echo sequence with S(0)-fitting. J Magn Reson Imaging. 2012;35(6):1453-61

Tumor-gerichte tracers voor beeldgestuurde operatieve ingrepen: van laboratorium naar operatiekamer

M.G.M. Schilham, MD[1,2]; J.M. de Gooyer, MD[1,3]; R.I.J. Merkx, MD[1,2]; M. Rijpkema, PhD[1]

[1]Afdeling Beeldvorming, Nucleaire Geneeskunde, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland, [2]Afdeling Urologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland, [3]Afdeling Heelkunde, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland.

Samenvatting

Innovaties op het gebied van non-invasieve moleculaire beeldvorming binnen de nucleaire geneeskunde hebben de afgelopen jaren geleid tot ontwikkeling en implementatie van verschillende tumor-gerichte tracers op operatiekamers. Door gebruik van radioactieve en fluorescente tracers wordt de chirurg in staat gesteld om *real-time* beeldgestuurd te opereren. Radiodetectie en fluorescentiebeeld-vorming hebben beide unieke eigenschappen welke zowel apart als gelijktijdig (multimodaal) gebruikt kunnen worden bij bijvoorbeeld oncologische chirurgie. Door de hoge weefselpenetratie van straling van radio-isotopen kan de accumulatie van een tracer in weefsel op een non-invasieve, hoog-sensitieve manier gedetecteerd en gelokaliseerd worden. Fluorescentiebeeldvorming kan worden gebruikt om met optische sturing zeer precies tumorweefsel te reseceren. Wanneer beide modaliteiten samen gebruikt worden kan dit bijdragen aan een hoge mate van precisie-chirurgie, waarbij complete tumor resectie en radicaliteit centraal staan.
In deze bijdrage beschrijven we de verschillende mogelijkheden die deze technieken bieden, de toepassing van deze technieken en hoe de ontwikkeling van tumor-gerichte tracers in de praktijk verloopt.

Introductie

Door technologische innovaties van de afgelopen jaren hebben nucleair geneeskundigen een steeds grotere rol aangenomen in de besluitvorming bij zowel beschouwende als heelkundige specialismen. Het succes van deze innovaties wordt vaak gedreven door de beantwoording van een klinisch vraagstuk uit de dagelijkse praktijk. Het klinische probleem moet dus het uitgangspunt zijn bij verdere ontwikkelingen van nucleaire technieken in de zorg. Dit uitgangspunt is een van de belangrijkste pijlers bij de nucleaire geneeskunde in het Radboudumc in Nijmegen. Door een nauwe samenwerking tussen verschillende disciplines worden projecten opgezet waarin de rol van nucleaire technieken een significante bijdrage levert aan het diagnostisch en therapeutisch proces van de patiënt.

Een goed voorbeeld hiervan is de ontwikkeling van tumor-gerichte tracers voor gebruik bij oncologische chirurgie op de afdelingen heelkunde en urologie van het Radboudumc. De modaliteiten waar wij ons binnen de intraoperatieve beeldvorming op richten zijn radiodetectie en fluorescentiebeeldvorming en een combinatie van beide. In dit artikel bespreken we de toepassing en het werkingsmechanisme van deze intraoperatieve technieken, de toegevoegde klinische waarde en de reeds bereikte resultaten. Tot slot worden de tracerontwikkeling en het proces naar de klinische implementatie op de operatiekamer besproken.

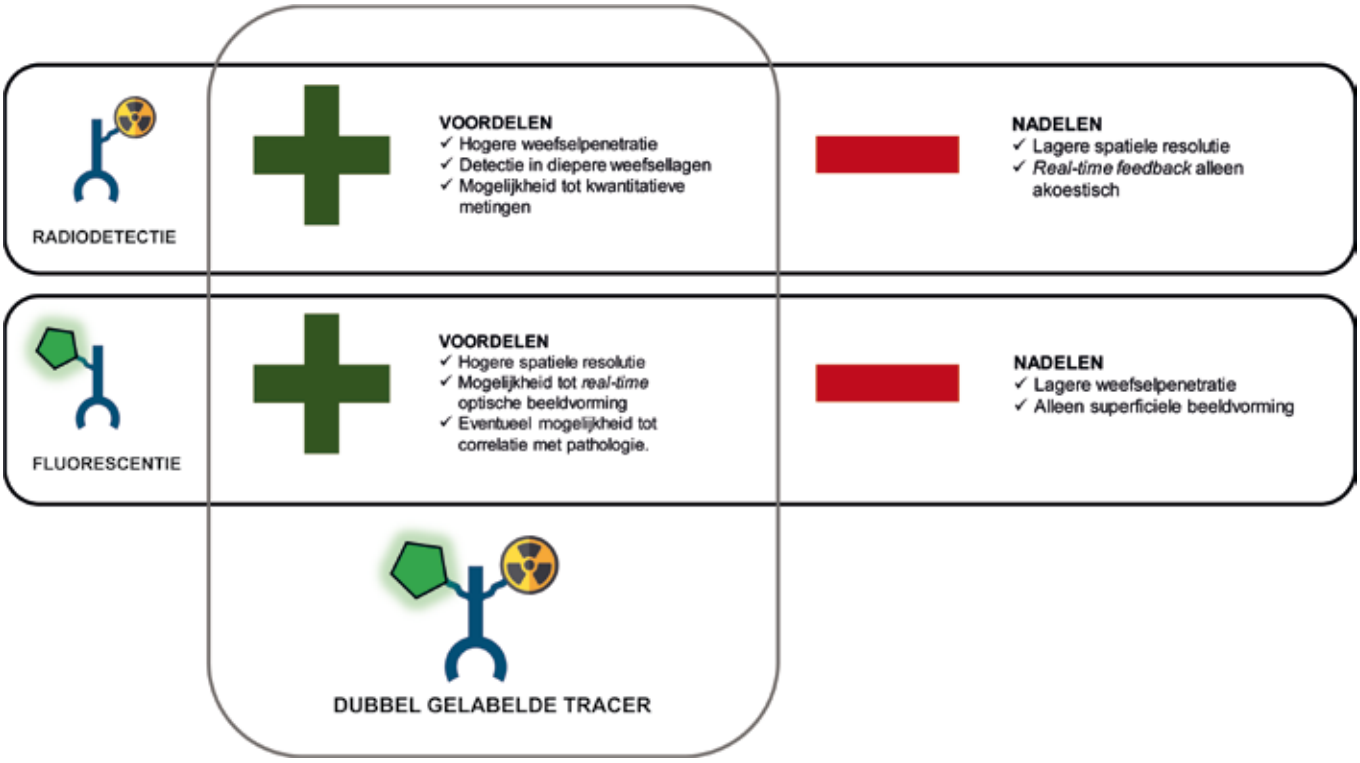
Radioactieve tumor-specifieke tracers

Intraoperatieve radiodetectie is een techniek die reeds decennialang gebruikt wordt bij verschillende heelkundige divisies. Radiodetectie is gebaseerd op het detecteren van gammastraling met behulp van een in de hand te houden gamma-probe. De gamma-fotonen zijn afkomstig van een radio-isotoop (bijvoorbeeld technetium-99m of indium-111) gebonden aan een ligand (bijvoorbeeld een peptide, antilichaam, nanodeeltje). Door de vrijwel oneindig hoge weefselpenetratie van gamma-fotonen in menselijk weefsel is dit een zeer sensitieve detectiemethode om ook dieper gelegen tumordeposities te detecteren. De meest bekende procedure waarbij met intraoperatieve radiodetectie gewerkt wordt is de schildwachtklier-procedure bij oncologische chirurgie. Bij deze procedure wordt gebruik gemaakt van peritumorale injecties met ^{99m}Tc-

nanocolloïd, al dan niet in combinatie met een kleurstof, waardoor de lymfedrainage in kaart kan worden gebracht. Een bijkomend voordeel van het intraoperatief gebruik van radioactieve tracers is dat deze op preoperatieve beeldvorming kunnen worden weergegeven middels SPECT/CT. Dit levert de chirurg op voorhand een waardevol referentiekader, wat met name relevant is voor complexe anatomische gebieden.
Echter, bij het voorbeeld van het opsporen van de schildwachtklier is geen sprake van specifieke tumor-gerichte *targeting*. In situaties waarbij de chirurg intraoperatief meerdere tumordeposities wil kunnen detecteren en lokaliseren behalve de schildwachtklier, zoals de primaire tumor zelf, andere lymfekliermetastasen, satelliet laesies of afstandsmetastasen, is een tumor-specifieke tracer nodig. Gedurende de afgelopen decennia is veel onderzoek gewijd aan de ontwikkeling van dit soort tumor-gerichte radioactieve tracers. Om de tumor-specifieke *targeting* te bewerkstelligen, wordt gebruikt gemaakt van bekende overexpressie van bepaalde receptoren waarop een ligand, zoals een antilichaam of peptide, aangrijpt met een hoge bindingsaffiniteit.
Gezien de gewenste correlatie tussen preoperatieve en intraoperatieve beeldvorming, wordt hierbij vaak gekeken naar tracers die reeds gebruikt worden binnen de nucleaire geneeskunde. Een mooi voorbeeld van een radioactieve tumor-gerichte tracer die afkomstig is uit de nucleaire geneeskunde is een prostaat-specifiek membraan antigen (PSMA) ligand. Andere voorbeelden van tumor-specifieke liganden zijn antilichamen zoals bevacizumab (verschillende tumoren; anti-VEGF-α), labetuzumab (colorectaal carcinoom; anti-CEA) en girentuximab (renaalcelcarcinoom; anti-CAIX). In tegenstelling tot PSMA liganden zijn deze antilichamen (nog) geen gangbare nucleaire diagnostische tracers.
Een voorbeeld waarbij tumor-specifieke intraoperatieve radiodetectie waardevol kan zijn is prostaatkanker chirurgie. Bij patiënten met lokaal uitgebreide prostaatkanker zijn vaak meerdere klieren in het bekken betrokken. Bij deze patiëntengroep speelt complete resectie een belangrijke rol voor de exacte tumor-stadiëring en mogelijk ook het therapeutisch effect. Gezien de aangedane klieren morfologisch vaak niet afwijkend zijn en diep in vetweefsel gelegen zijn, is optische herkenning door de chirurg belemmerd. Daarbij maken de vitale anatomische structuren in het bekken de chirurgie in dit gebied extra complex. De potentie van radiodetectie van de schildwachtklier bij deze patiënten is in het verleden met ^{99m}Tc-nanocolloid aangetoond (1). Echter is gebleken dat het drainage patroon van prostaattumoren dermate verstoord is dat een schildwachtklier procedure mogelijk niet voldoende sensitief en specifiek is (2,3). Door gebruik te maken van radioactieve PSMA liganden kunnen alle PSMA-positieve klieren gedetecteerd en gelokaliseerd worden met een gamma-probe met *real-time* akoestische feedback, waardoor de kans op het missen van een positieve lymfeklier tijdens chirurgie geminimaliseerd kan worden (4,5). Dit kan uiteindelijk bijdragen aan adequate tumor stadiëring en daarmee de meest passende therapie voor de individuele patiënt.
De spatiële resolutie van radiodetectie met gamma stralende isotopen ligt in de orde van meerdere millimeters, wat de chirurg in staat stelt om tumor deposities te detecteren en lokaliseren. De hoge weefselpenetratie van de gammastraling leidt echter ook tot verstorende signalen van onderliggend weefsel en organen, waardoor exacte delineatie van de tumor belemmerd wordt.

Fluorescente tumor-specifieke tracers

Een andere veelbelovende techniek die juist zeer geschikt is voor accurate delineatie van tumorweefsel is intraoperatieve fluorescentiebeeldvorming.
Deze techniek maakt gebruik van fluorescente contrastmiddelen (fluoroforen), die na aanstralen met licht van een specifieke golflengte licht uitzenden van een andere golflengte (vaak nabij infrarood (NIR) licht). Dit uitgezonden licht kan gedetecteerd worden met een speciaal camerasysteem om de accumulatie van de fluoroforen, en daarmee het tumorweefsel in het lichaam, zichtbaar te maken. Het NIR-licht dat wordt uitgezonden heeft een golflengte van 700-900 nanometer. Het voordeel van het gebruik van licht op deze golflengte is dat het niet zichtbaar is met het blote oog. Wanneer een lymfebaan wordt doorgenomen zorgt deze golflengte voor een contaminatie die met het blote oog niet zichtbaar is waardoor de chirurg hiervan geen hinder ondervindt. Bij het gebruik van een kleurstof zoals methyleenblauw is er soms wel sprake van hinder ten gevolge van contaminatie. Daarnaast is de weefselpenetratie van NIR licht hoger dan van conventioneel zichtbaar licht. Gezien het camerasysteem alleen licht van deze specifieke NIR golflengte detecteert, is er relatief weinig achtergrondsignaal afkomstig van omliggend weefsel, wat resulteert in sterker contrast en scherpere beelden.
De bekendste fluorofoor met een goedkeuring voor klinisch gebruik is indocyanine-groen (ICG). ICG wordt vooral gebruikt voor het beoordelen van de perfusie in organen en chirurgische anastomosen bij bijvoorbeeld colorectale chirurgie. ICG kan tevens worden gebruikt voor de detectie van de schildwachtklier als vervanging van het gangbare methyleenblauw en voor de intraoperatieve visualisatie



Figuur 1. Schematisch overzicht van de voor- en nadelen van tumor-specifieke radioactieve tracers (boven), tumor-specifieke fluorescentie tracers (midden) en het beoogde resultaat van de combineerde variant (onder).

van oppervlakkige levermetastasen. Opname en accumulatie van ICG is echter niet tumor-specifiek. Door een fluorofoor aan een tumor-specifiek ligand te binden kunnen, na intraveneuze toediening en specifieke accumulatie in tumorweefsel, tumordeposities beter gevisualiseerd worden tijdens chirurgische procedures, onafhankelijk van tumordrainage.
Voorbeelden waarbij dit principe is onderzocht is cytoreductieve chirurgie van peritonitis carcinomatosis bij gemetastaseerd ovarium of colorectaal carcinoom (6,7). Bij deze ingrepen wordt vaak een groot aantal maligne laesies door de chirurg verwijderd. Het kan echter moeilijk zijn om alle maligne deposities te verwijderen, omdat laesies zo klein zijn dat ze niet zichtbaar of palpabel zijn. Ook kunnen verklevingen en littekenweefsel ten gevolge van eerdere chirurgische ingrepen, radiotherapie of preoperatieve systeemtherapie de procedure bemoeilijken. Hierdoor is het soms niet mogelijk om fibrose van vitaal tumorweefsel te onderscheiden middels palpatie en visuele inspectie. Met *real-time* tumor-gerichte fluorescentiebeeldvorming kan de chirurg een completer en nauwkeuriger beeld krijgen van metastasering in de buikholte.
Voorbeelden van onderzochte tumor-specifieke liganden zijn folate (folate-receptor) bij het ovariumcarcinoom en bevacizumab (anti-VEGF-α) en labetuzumab (anti-CEA) bij het colorectaal carcinoom. Deze liganden worden geconjugeerd met fluoroforen zoals fluorescein isothiocyanate of IRDye800CW, preoperatief intraveneus bij de patiënt toegediend, en helpen vervolgens bij het zichtbaar maken van tumor laesies tijdens operatie.

Een ander belangrijk probleem in de chirurgisch-oncologische praktijk is de irradicaliteit van tumorresecties. Bij bepaalde tumorsoorten zoals sarcomen en hoofd-hals tumoren is het met preoperatieve beeldvorming niet altijd goed mogelijk om een adequate inschatting te maken van de uitgebreidheid van de ziekte. Hierdoor is de chirurg tijdens de operatie afhankelijk van visuele inspectie en palpatie om de uitgebreidheid van een tumor te beoordelen. Door deze beperkingen kunnen tumorresten in de patiënt achterblijven, ondanks dat de chirurg al het zichtbare tumorweefsel verwijderd heeft. Bij latere histopathologische beoordeling blijkt dan sprake van positieve snijvlakken van het tumorweefsel, wat sterk geassocieerd is met recidivering van tumoren. Dit illustreert de behoefte aan sensitieve intraoperatieve beeldvormingstechnieken, waardoor de chirurg niet meer alleen afhankelijk is van visuele inspectie en palpatie. Ook hier kan fluorescentiebeeldvorming een waardevolle toevoeging zijn, doordat na de resectie met *real-time* fluorescentiebeeldvorming de chirurgische holte kan worden geëvalueerd. Indien er een fluorescent

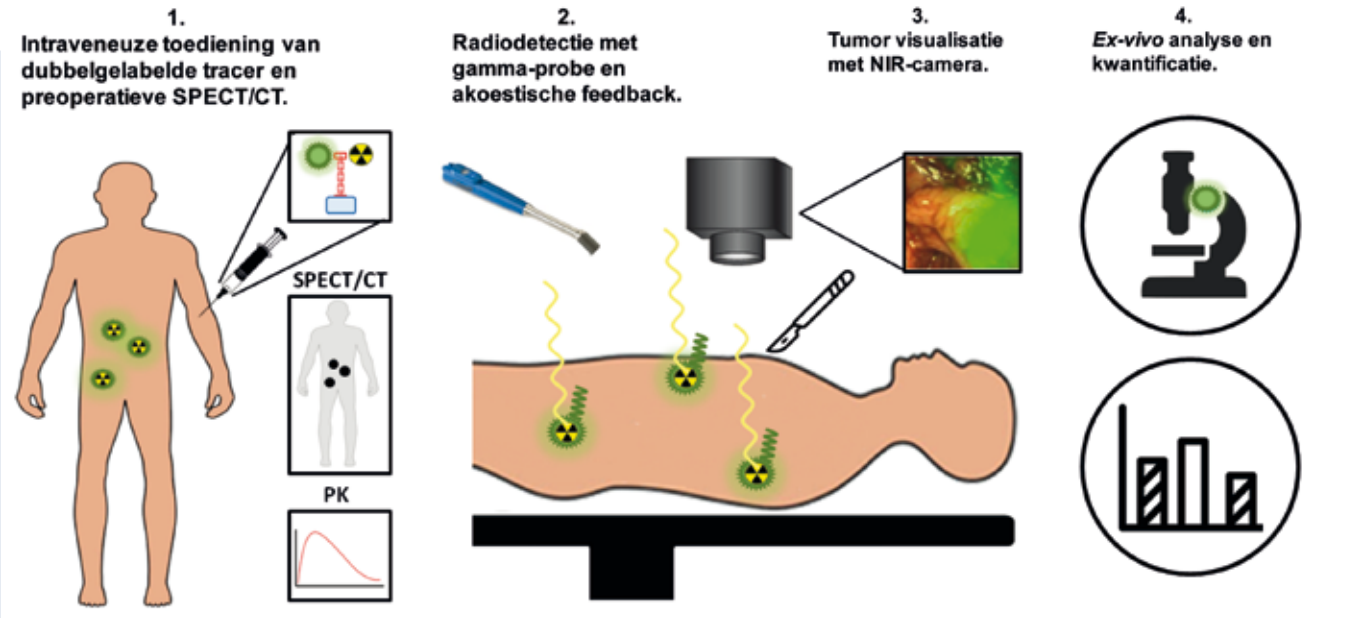
signaal zichtbaar is aan de randen van de resectie kan de chirurg besluiten om een extra resectie uit te voeren als dat mogelijk is.

Tegelijkertijd is de relatief geringe weefselpenetratie (enkele millimeters) van het NIR-licht signaal ook een beperking. Dieper gelegen tumor deposities kunnen namelijk niet direct gedetecteerd worden wanneer deze bedekt liggen onder dikkere weefsellagen.

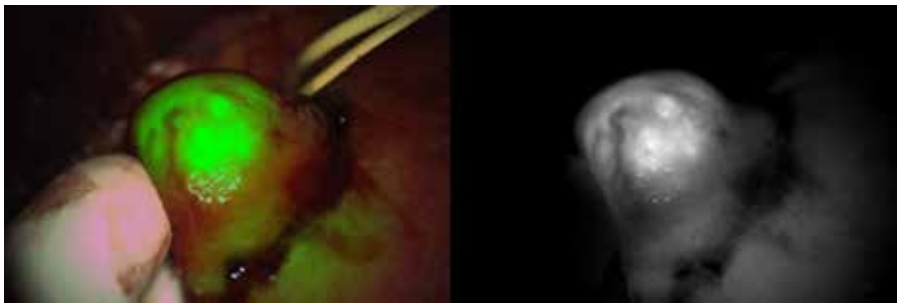
Dubbelgelabelde tumor-gerichte tracers

De hierboven beschreven technieken, radiodetectie en fluorescentiebeeldvorming, hebben beide waardevolle en unieke eigenschappen maar ook belangrijke beperkingen. Bij radiodetectie ontbreekt het aan chirurgische precisie om de grens tussen tumor en omliggend gezond weefsel te bepalen. Bij het gebruik van fluorescentiebeeldvorming is er sprake van een beperkte weefselpenetratie. Om het beste van twee werelden te krijgen zijn dubbelgelabelde tumor-gerichte tracers in ontwikkeling. Deze tracers bestaan uit een tumor-gericht ligand, gelabeld met zowel een NIR fluorofoor én een radio-isotoop. Op deze manier kan de ene modaliteit de beperkingen van de ander compenseren (figuur 1). Deze dubbelgelabelde tumor-gerichte tracers maken multimodale detectie mogelijk: eerst tumor lokalisatie met behulp van gamma-detectie en vervolgens een precieze en radicale resectie met behulp van fluorescentie (figuur 2).

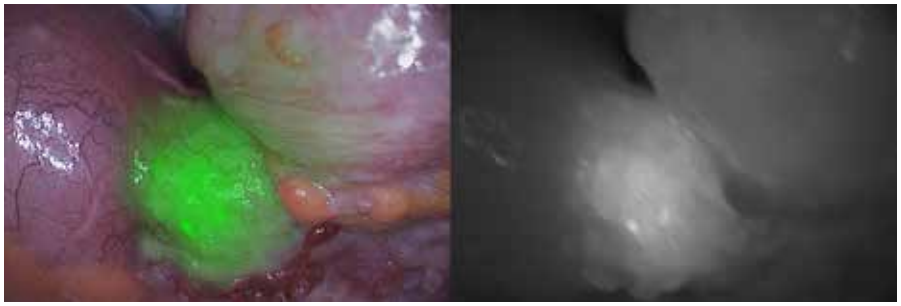
Naast de intraoperatieve toepassing, biedt de dubbelgelabelde tracer ook de mogelijkheid tot preoperatieve beeldvorming. In het geval van een langzaam klarende tracer, kunnen de preoperatieve beeldvorming en de intraoperatieve detectie met een enkele toediening plaatsvinden. Dit kan vervolgens bijdragen aan een snelle en accurate tumorlokalisatie gedurende de operatie. Twee voorbeelden van toepassingen van dubbelgelabelde tumor-gerichte tracers in klinische studies zijn ^{111}In-girentuximab-IRDye800CW (renaalcelcarcinoom) en ^{111}In-labetuzumab-IRDye800CW (colorectaal carcinoom) (8,9).
Bij patiënten met een solitaire niertumor is een partiële nefrectomie in veel gevallen de geprefereerde behandeling. Hierbij is het belangrijk dat er zo veel mogelijk gezond nierweefsel gespaard blijft, zonder dat de radicaliteit van de ingreep in het geding komt. Dit principe is met name belangrijk in complexe situaties, zoals bij patiënten met multifocale niertumoren. In deze gevallen kan het gebruik van dubbelgelabelde tumor-gerichte tracers de chirurg assisteren op twee fronten; de exacte lokalisatie van de niertumor en *real-time* beoordeling van het resectievlak met behulp van fluorescentie. Bij een niersparende operatie wordt de bloedtoevoer naar de desbetreffende nier tijdelijk afgesloten. Hierdoor is sprake van tijdsdruk bij de



Figuur 2. Schematische weergave van een operatieve procedure waarbij gebruik gemaakt wordt van intraoperatieve beeldvorming middels dubbelgelabelde (radio-isotoop en fluorofoor) tumor-specifieke liganden. PK = farmacokinetiek; NIR = nabij infrarood. (Aangepast met toestemming van (14)).



Figuur 3. Intraoperatieve fluorescentiebeeldvorming na injectie van ^{111}In-DOTA-girentuximab-IRDye800CW bij een patiënt met een renaalcelcarcinoom toont een sterk fluorescente niertumor (groen). Links is het tumor-specifieke fluorescent signaal (groen) geïntegreerd in het normale gekleurde beeld en rechts het fluorescente signaal in zwart-wit.



Figuur 4. Intraoperatieve fluorescentiebeeldvorming na injectie van ^{111}In-DOTA-labetuzumab-IRDye800CW bij een patiënt met een peritoneaal gemetastaseerd colorectaal carcinoom toont een sterk fluorescente primaire sigmoïdtumor (groen). Links is het tumor-specifieke fluorescent signaal (groen) geïntegreerd in het normale gekleurde beeld en rechts het fluorescente signaal in zwart-wit.

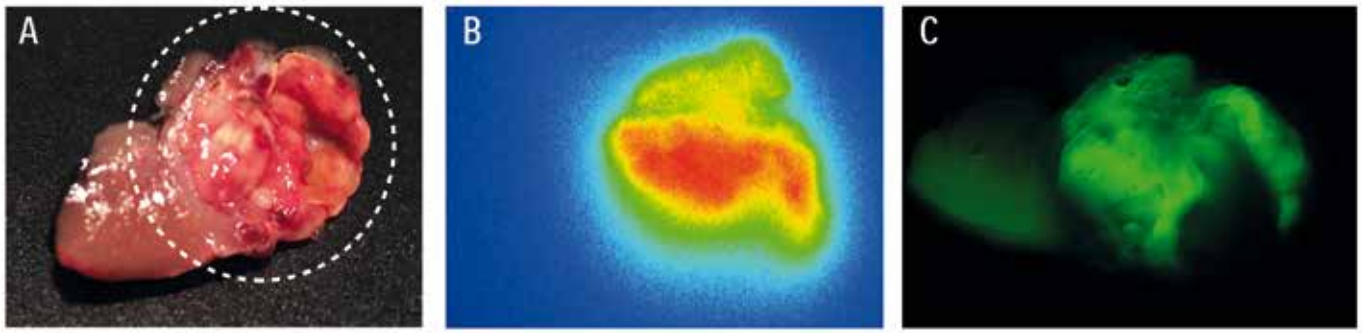
beoordeling van het resectievlak, wat de noodzaak van een scherp contrast tussen tumor en normaal weefsel benadrukt. Het anti-CAIX antilichaam girentuximab is uitermate geschikt om dit sterke contrast te bewerkstelligen. CAIX expressie komt namelijk niet voor op gezond nierweefsel, wat in contrast staat tot de hoge CAIX expressie in het heldercellige niercelcarcinoom (figuur 3). Als gevolg hiervan is *real-time* beoordeling van de snijvlakken mogelijk zonder negatief effect op de ischemie tijd.

Een andere toepassing, waarbij naast tumor-delineatie ook detectie een grote rol speelt, is peritonitis carcinomatosis ten gevolge van colorectale carcinomen, zoals hierboven beschreven. Een van de behandelingen hiervan is chirurgische verwijdering van zoveel mogelijk tumordeposities (cytoreductie), gevolgd door hypertherme intraperitoneale chemotherapie. Het is bij deze ingreep essentieel dat de cytoreductie zo volledig mogelijk plaatsvindt, aangezien dit een significante positieve bijdrage levert aan de prognose van de patiënt. Het realiseren van volledige cytoreductie is in de praktijk lastig, mede door de variëteit in tumorlokalisatie en het gebrek aan visueel contrast tussen tumordeposities en de buikholte (figuur 4). Met behulp van de dubbelgelabelde tracer ^{111}In-labetuzumab-IRDye800CW kan op preoperatieve beeldvorming (SPECT/CT) de uitgebreidheid en locatie van de peritonitis carcinomatosis worden geëvalueerd. De verdachte tumordeposities worden intraoperatief opgespoord met behulp van de gamma-probe en vervolgens macroscopisch beoordeeld met de fluorescentie-camera alvorens deze gereseceerd worden door de chirurg. Als laatste wordt de buikholte nogmaals geïnspecteerd met behulp van de fluorescentie camera om op deze manier de cytoreductie te evalueren. Zo wordt geprobeerd de cytoreductie te optimaliseren, met als beoogd resultaat een gunstigere prognose voor de patiënt door complete tumorresectie.

De waardevolle combinatie van tumorlokalisatie middels radiodetectie en de *real-time* beoordeling van radicaliteit met behulp van fluorescentie, kan van meerwaarde zijn in vele verschillende oncologische orgaansparende operaties (10,11). Daarom worden momenteel wereldwijd klinische studies opgezet en uitgevoerd waarbij dubbelgelabelde tumor-specifieke tracers getest worden bij verschillende tumoren.

Tracer ontwikkeling

Voordat een tracer in de klinische situatie gebruikt kan worden, moeten verschillende ontwikkelingsstappen worden doorlopen. Een tracer moet aan een aantal belangrijke eisen voldoen. Allereerst moet een geschikt *target* gevonden worden. Het *target* moet specifiek zijn voor de ziekte die in kaart gebracht moet worden, waarbij de expressie bij voorkeur overeenkomt met de uitgebreidheid en progressie van de ziekte. Daarbij moet de bindingsaffiniteit met het *target* voldoende hoog zijn. Ook moet rekening gehouden worden met de fysische en chemische eigenschappen van de tracer. De halfwaardetijd van het radio-isotoop komt bijvoorbeeld bij voorkeur zoveel mogelijk overeen met de halfwaardetijd van de biologische klaring van



Figuur 5. Macroscopisch beeld van een weefselfragment afkomstig van een patiënt met een renaalcelcarcinoom (tumor omcirkeld in wit) (A), en weefseldoorsneden na *ex-vivo* incubatie van corresponderende autoradiografie (B) en fluorescentiebeeldvorming (C), welke duidelijke specifieke opname laat zien van ^{111}In-DOTA-girentuximab-IRDye800CW in de tumor regio. (Aangepast met toestemming van (8)).

het ligand. Andere fysiologische eigenschappen, zoals stabiliteit, bindings-specificiteit en klaringsroute moeten geoptimaliseerd worden. Deze aspecten gelden voor zowel enkel- als dubbelgelabelde tracers. De uitdaging bij de ontwikkeling van dubbelgelabelde tracers ligt met name bij de fluoroforen. Dit zijn, in tegenstelling tot de radio-isotopen of de chelatoren voor radio-labeling, vaak grote, lipofiele moleculen welke significante invloed kunnen hebben op de farmacokinetiek, bindingsaffiniteit en internalisatie van de tracer en daarmee de biodistributie sterk kunnen beïnvloeden (12). Nieuw ontwikkelde tracers worden als eerste getest in *in-vitro* studies op bekende (tumor-) cellijnen, die worden gekweekt onder gestandaardiseerde omstandigheden in laboratoria. In deze studies ligt de focus op het testen van de tumor-specifieke binding van het ligand. Wanneer de tracer *in-vitro* gunstige eigenschappen toont, is de volgende stap een preklinische studie in een proefdiermodel (meestal muizen). In deze modellen kunnen verschillende belangrijke aspecten worden onderzocht, waaronder biodistributie, biologische klaring en toxiciteit. Echter bestaan er aanzienlijke verschillen tussen biologische processen in een muis ten opzichte van die in een mens, wat een directe translatie van muis naar mens doorgaans uitdagend maakt. Met name een evaluatie van de effectiviteit van de tumor-specifieke tracer, uitgedrukt in de verhouding van het signaal in tumorweefsel ten opzichte van normaal (gezond) weefsel, is hierdoor gehinderd. Een tussenstap tussen preklinische modellen en klinisch onderzoek op mensen is het gebruik van menselijk weefsel direct na resectie en dit *ex-vivo* te incuberen met de te onderzoeken tracer in concentraties zoals die bij patiënten in de praktijk voorkomen. Het verschil in fluorescentie-signaal tussen tumorweefsel en gezond weefsel kan dan gemeten worden, evenals het contrast in radiosignaal middels autoradiografische analyses (figuur 5). Deze methode levert dan ook waardevolle informatie over de accumulatie van de tracer in het beoogde *target*-weefsel in relatie tot het milieu van de tumor. Hoewel *ex-vivo* incubatie studies dus een elegante stap in de translatie van proefdier naar mens vormen, is er ook een belangrijke beperking van deze techniek. In tegenstelling tot de klinische situatie komt de tracer namelijk niet via de circulatie bij de tumor, maar middels passieve diffusie en is er geen sprake van biologische klaring. Wanneer de gehele architectuur van de tumor en het orgaan waarvan de tumor uitgaat inclusief aanvoerende arteriën gereseceerd wordt en nog intact is, zou dit probleem middels *ex-vivo* perfusie studies deels omzeild kunnen worden. De aanvoerende arteriën worden dan aangesloten op een perfusie systeem, waardoor de tracer toegediend kan worden en zo op een meer klinisch-representatieve manier de tumor bereikt (13). In de meeste gevallen is de weefselarchitectuur echter zodanig verstoord dat een perfusie studie niet mogelijk is en men aangewezen is op een incubatie studie. Indien de ontwikkelde tracer ook in *ex-vivo* (incubatie) studies op humaan materiaal veelbelovende resultaten laat zien op de gebieden van tumor-specifieke binding, biologische eigenschappen en tumor accumulatie ten opzichte van normaal weefsel, biedt dit veel hoop voor de start van de eerste fase van een klinisch onderzoek.

melline.schilham@radboudumc.nl ♦

Referenties

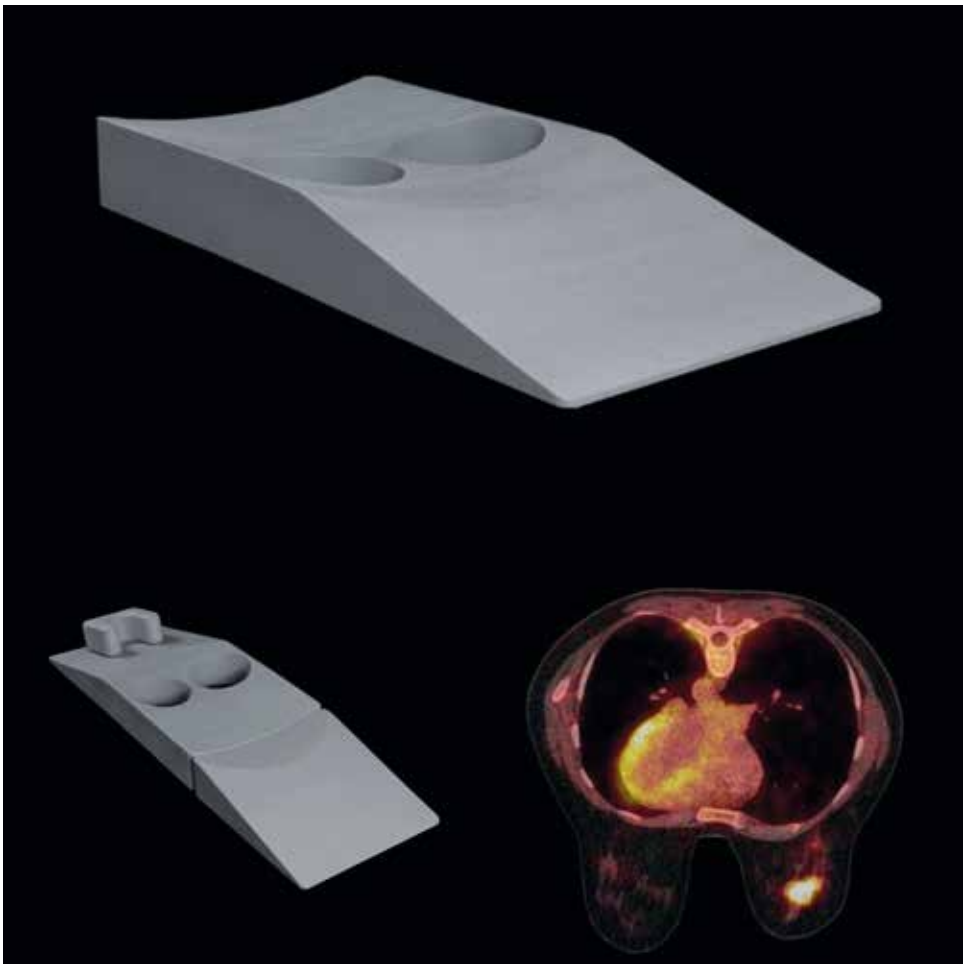
1. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Hamm M, Harzmann R. Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. The Journal of Urology.

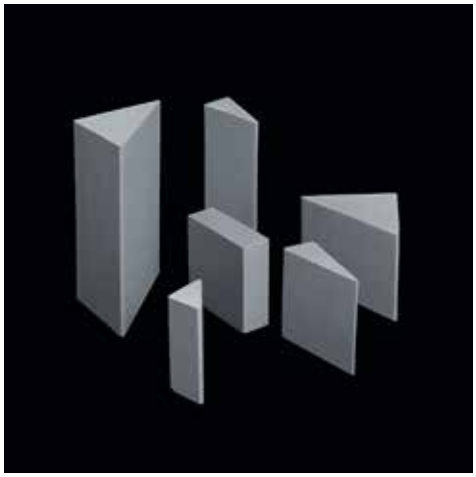
2001;166(5):1715-9
2. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, Weckermann D, Sciuk J. Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009;36(9):1377-82
3. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol. 2008;53(1):118-25
4. Maurer T, Weirich G, Schottelius M, Weineisen M, Frisch B, Okur A, et al. Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer. Eur Urol. 2015;68(3):530-4
5. Maurer T, Graefen M, van der Poel H, Hamdy F, Briganti A, Eiber M, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen-Guided Surgery. J Nucl Med. 2020;61(1):6-12
6. van Dam GM, Themelis G, Crane LM, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Kelder W, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor-α targeting: first in-human results. Nat Med. 2011;17(10):1315-9
7. Harlaar NJ, Koller M, de Jongh SJ, van Leeuwen BL, Hemmer PH, Kruijff S, et al. Molecular fluorescence-guided surgery of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a single-centre feasibility study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(4):283-90
8. Hekman MC, Rijpkema M, Muselaers CH, Oosterwijk E, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Boerman OC, et al. Tumor-targeted Dual-modality Imaging to Improve Intraoperative Visualization of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A First in Man Study. Theranostics. 2018;8(8):2161-70
9. Hekman MCH, Rijpkema M, Bos DL, Oosterwijk E, Goldenberg DM, Mulders PFA, et al. Detection of Micrometastases Using SPECT/Fluorescence Dual-Modality Imaging in a CEA-Expressing Tumor Model. J Nucl Med. 2017;58(5):706-10
10. Odenthal J, Rijpkema M, Bos D, Wagena E, Croes H, Grenman R, et al. Targeting CD44v6 for fluorescence-guided surgery in head and neck squamous cell carcinoma. Sci Rep. 2018;8(1):10467
11. Lütje S, Rijpkema M, Franssen GM, Fracasso G, Helfrich W, Eek A, et al. Dual-Modality Image-Guided Surgery of Prostate Cancer with a Radiolabeled Fluorescent Anti-PSMA Monoclonal Antibody. J Nucl Med. 2014;55(6):995-1001
12. Bai M, Bornhop DJ. Recent Advances in Receptor-Targeted Fluorescent Probes for In Vivo Cancer Imaging. Current Medicinal Chemistry. 2012;19(28):4742-58
13. Hekman MC, Boerman OC, de Weijert M, Bos DL, Oosterwijk E, Langenhuijsen JF, et al. Targeted Dual-Modality Imaging in Renal Cell Carcinoma: An Ex Vivo Kidney Perfusion Study. Clin Cancer Res. 2016;22(18):4634-42
14. Derks YHW, Löwik DWPM, Sedelaar JPM, Gotthardt M, Boerman OC, Rijpkema M, et al. PSMA-targeting agents for radio- and fluorescence-guided prostate cancer surgery. Theranostics. 2019;9(23):6824-39

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
Verkorte Productinformatie Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie
Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223). Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride). *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatcarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapieën voor mCRPC (andere dan LHRH analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH analogen, is dus niet aanbevolen. Het gebruik van Xofigo wordt niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met CRPC en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met CRPC en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling. In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/l. Daarom wordt behandeling met radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen. Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Aan patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Xofigo verhoogt het risico op botfracturen, met name bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, lage *Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid, botfractuur; *Vaak:* neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; *Soms:* lymfopenie, osteoporose. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleverstatus:** UR. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 04/2020. **Versie:** augustus 2020. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

MA-M_RAD-NL-0013-2

Xofigo® radium Ra 223 dichloride



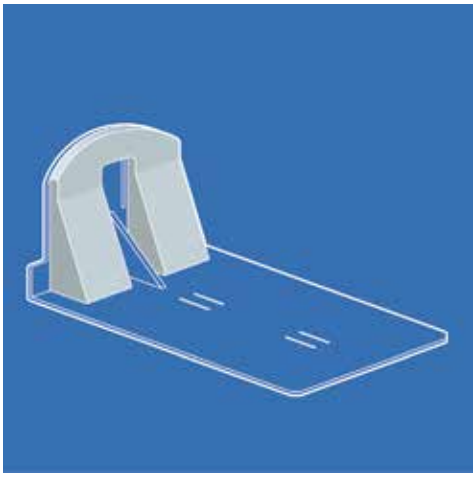


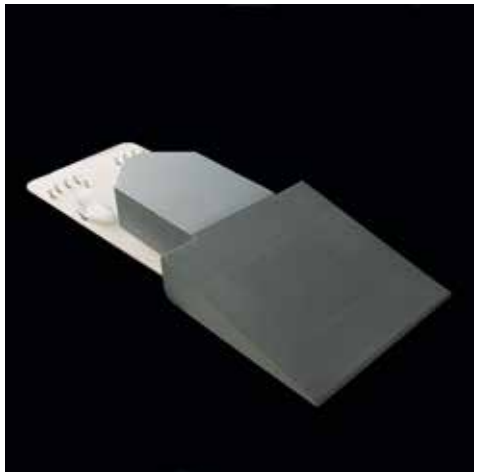
VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

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

FOR MED





Radiobiologie van radionuclidentherapie; van DNA schade tot klinische toepasbaarheid

J. Nonnekens, PhD[1,2,3]; prof. F.A. Verburg, PhD[1]; M.W. Konijnenberg, PhD[1,4]

[1]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, [2]Afdeling Moleculaire Genetica, [3]Oncode Instituut, Erasmus MC, Rotterdam, [4]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Radboud UMC, Nijmegen.

Introductie

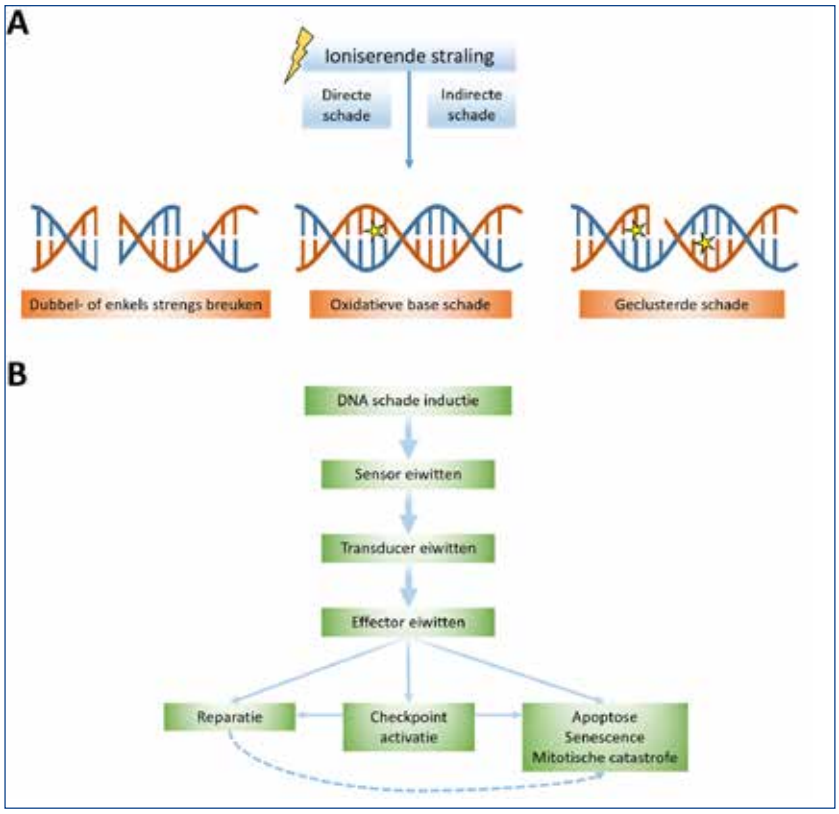
Binnen de geneeskunde is de belangstelling voor radionuclidentherapie in de laatste jaren sterk gegroeid. Registratie van nieuwe radiofarmaca als [^{223}Ra]Ra-dichloride en [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE en de veelbelovende ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van prostaatkanker met stoffen gericht op het prostaat-specifieke membraan antigen (PSMA) hebben de nucleaire geneeskunde met name binnen de oncologie een nieuwe en sterkere rol verschaft. Gezien de nieuwe ontwikkelingen met opkomende tracers zoals die gericht op bijvoorbeeld het fibroblasten activerende proteïne (FAP) of bombesine-gebaseerde tracers, alsmede de toenemende belangstelling voor radiofarmaceutische producten vanuit grote farmaceutische bedrijven, is te verwachten dat deze behandelende tak van de nucleaire geneeskunde in de nabije toekomst nog duidelijk aan belang zal winnen.

Tijdens radionuclidentherapie wordt de radioactieve stof, afhankelijk van het type therapie, via verschillende mechanismen naar de laesies gebracht. Zo bindt bij bijvoorbeeld somatostatine receptor subtype 2 (SST2)- en PSMA-gerichte therapieën de radioactieve stof aan tumor specifieke entiteiten (receptoren of antigenen). ^{223}Ra of ^{131}I worden in respectievelijk bot en schildklierweefsel opgenomen door metabolische activiteit (in dit geval respectievelijk de corticale botmatrix en schildklierhormonen) op basis van de specifieke chemische bindingseigenschappen van de stoffen. Bij radio-embolisatie hopen radioactief gelabelde microsferen zich dichtbij of middenin de laesies op doordat de doorsnede van de capillaire bloedvaten te klein wordt om de microsferen nog door te laten. Onafhankelijk van de gekozen methode is het werkingsprincipe van radionuclidentherapie dat tijdens radioactief verval DNA schade wordt geïnduceerd welke weer leidt tot celdood door onder andere apoptose of necrose. Aan dit proces liggen vele biologische processen ten grondslag. Het grote voordeel van radionuclidetherapie ten opzichte van de externe gegenereerde radiotherapie ligt vooral aan de specifieke bestraling waarbij weefsel rondom het doel in de meeste gevallen niet aan klinisch relevante stralingsdoses worden blootgesteld en de bijwerkingen van deze behandelingen dus in vergelijking tot de meeste andere medische behandelingen zeer gering zijn.

Radiobiologie

Momenteel weten we nog onvoldoende van de biologische processen geïnduceerd door de ioniserende straling van radionuclidentherapie (oftewel radiobiologie). Het is echter essentieel om een beter begrip van die effecten te krijgen zodat deze kennis ingezet kan worden voor het ontwikkelen van optimalere behandelingen (1). De radiobiologie van externe radiotherapie met fotonen (en in beperkte mate ook met protonen en elektronen) wordt al tientallen jaren bestudeerd en is essentieel geweest voor het verbeteren van de therapie: betere tumorcontrole en minder bijwerkingen. Opzet van veel radionuclidentherapieën wordt daarom ook gebaseerd op de radiobiologische kennis van externe radiotherapie. Een belangrijk voorbeeld hiervan is dat de dosering van peptide receptor radionuclidentherapie met [^{90}Y]Y-DOTA-TOC onder andere is gebaseerd op de dosis naar de nieren. Laat-optredende nierschade (3-5 jaar na PRRT met ^{90}Y) volgt nagenoeg de dosis-effect curve voor late nierschade na externe radiotherapie rekening houdend met het lineair kwadratisch model en Biologische Effectieve Dosis (BED) (2). De drempelwaarde voor inductie van late nierschade ligt op een BED van 40 Gy als andere klinische risicofactoren op nierfalen klein zijn. Het aantal cycli waarmee de totale ^{90}Y therapie gegeven wordt is een bepalende factor gebleken (3). Het dosistempo is een belangrijke factor in het nierschade model evenals de dracht van de bèta-straling. De invloed hiervan in tumoren is echter minder goed bekend bij radionuclidentherapie. Een onzekere factor vormt de capaciteit van de cel om sublethale DNA schade te herstellen die bij het hoge dosistempo van externe radiotherapie van groot belang is. De cellulaire processen die hieraan ten grondslag liggen lijken beduidend anders geactiveerd te worden na radionuclidentherapie (zie hieronder).

Levert dezelfde dosis in Gy met een homogene externe bron dezelfde effectiviteit op als met interne bestraling met ^{90}Y of ^{177}Lu specifiek



Figuur 1. Overzicht van de DNA schade respons. A) Overzicht van verschillende soorten DNA schade die geïnduceerd kunnen worden door ioniserende straling. B) Overzicht van het gecoördineerde DNA schade respons netwerk dat geactiveerd wordt door ioniserende straling. Na schade detectie bij sensor eiwitten, zullen transducer eiwitten de effector eiwitten activeren zodat verschillende cellulaire responses geactiveerd kunnen worden. Cel cyclus checkpoint activatie wordt geactiveerd om de proliferatie te stoppen zodat er tijd is voor (correcte) DNA reparatie. Als reparatie niet mogelijk is, zullen verschillende responses geactiveerd worden zoals apoptose, senescence en mitotische catastrofe. Aangepast van (6).

gebonden aan een functionele cel? Zo berust het mechanisme van externe radiotherapie op een puls met relatief hoge dosis in een korte tijd, terwijl tijdens radionuclidentherapie (afhankelijk van het gekozen radionuclide) het dosistempo laag is en de dosis over een langere tijd wordt gegeven tijdens radioactief verval en gedurende dit proces een deel van de stralingsschade hersteld wordt. Is het daarom goed om de totale doses met elkaar te vergelijken of spelen er andere factoren een rol? Externe radiotherapie en radionuclidentherapie gaan beiden uit van het mechanisme van inductie van DNA schade leidend tot celdood. Het verschil in dosistempo, tijdsspan van bestraling en verdeling van totale dosis, kan ertoe leiden dat er verschillende cellulaire processen worden geactiveerd. Hierdoor kan het zijn dat de radiobiologische effecten van externe radiotherapie niet te extrapoleren zijn naar radionuclidentherapie. Het ontwerp van optimalisatie van deze behandelingen berust dus op suboptimale input. In utopie kunnen we de beste behandeling van elke patiënt selecteren met de best haalbare antitumor effecten en mogelijke bijwerkingen. Hiervoor is betere kennis en nauwkeurigheid op gebied van dosimetrie essentieel, maar zeker ook het beter begrijpen van de radiobiologische processen.

DNA schade respons

Hoewel veel aspecten van de radiobiologie van radionuclidentherapie nog nader onderzoek behoeven voor optimale toepassing in de klinische praktijk, is er inmiddels een solide basis van kennis beschikbaar om op te bouwen. Radiotherapie, en dus ook radionuclidentherapie, gaat uit van een cytotoxische dosis ioniserende straling voor het uitroeien van (kanker) cellen. Voor zover bekend, is het belangrijkste werkingsmechanisme van tumorceldood inductie van DNA schade, waarvan DNA dubbelstrengs breuken (DSBs) het meest cytotoxisch zijn. Naast DSBs worden ook andere soorten schade veroorzaakt, zoals enkelstrengs breuken (SSB), oxidatieve base schade en geclusterde schade (meerdere soorten breuken bij elkaar). Inductie van DNA schade leidt tot een goed gecoördineerde kettingreactie waarin veel eiwitten samenwerken; de DNA schade respons (figuur 1). DNA schade wordt gedetecteerd en transducer- en effector eiwitten zullen vervolgens het lot van de cel bepalen. Zo kunnen cellen hun DNA repareren, en hiervoor wordt veelal de celdeling (tijdelijk) stilgelegd. Cellen waarvan het DNA niet gerepareerd kunnen worden, zullen (geprogrammeerde) celdood of een permanente celcyclus arrest ondergaan.

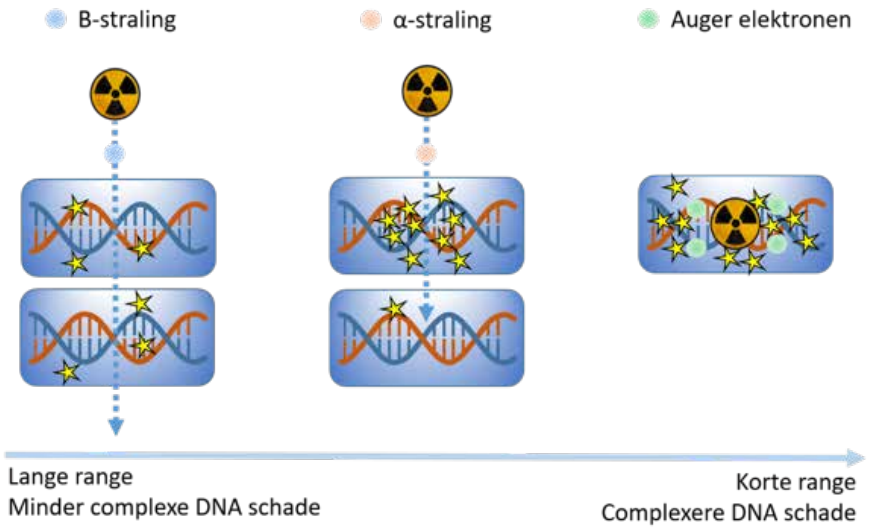
Celdood kan door verschillende processen gereguleerd worden, waaronder apoptose en met name mitotische catastrofe het meeste voorkomen na ioniserende straling. Apoptose is geprogrammeerde celdood waarbij verschillende processen in de cel uiteindelijk leiden tot afbraak van de membranen en opruiming van de cellen. Mitotische

catastrofe is een vorm van celdood die het gevolg is van een onjuiste mitose. Dit leidt in het grootste gedeelte van de cellen tot celdood, maar kan ook grondslag geven aan genetische veranderingen die uiteindelijk kunnen leiden tot inductie van (secundaire) kanker. Een bekend en al vroeg erkend voorbeeld van dit effect is de beschrijving van het optreden van acute myeloïde leukemie in een van de eerste patiënten die wegens gemetastaseerd schildkliercarcinoom met ^{131}I werd behandeld (4). Tevens laat 4% van de patiënten behandeld met [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE blijvende beenmergschade zien resulterend in myleodisplasie en leukemie (5). Dit is drie keer hoger dan het normale voorkomen hiervan in een dergelijke patiëntengroep. Er is echter geen relatie gevonden tussen de dosis in het beenmerg en de kans op ontstaan van leukemie. Naast inductie van celdood kan ioniserende straling ook 'senescence' (veroudering) induceren via de DNA schade respons. Senescente cellen delen niet langer, maar kunnen wel allerlei stoffen uitscheiden zoals interleukinen die vervolgens tumorgroei kunnen stimuleren.

DNA als target voor radionuclidentherapie

Ioniserende straling beschadigt verschillende cellulaire moleculen, zoals DNA, RNA, eiwitten en lipiden. Het niveau, soort en complexiteit van DNA schade is afhankelijk van de fysieke en biologische parameters van de radionucliden en/of targeting vectoren. DNA schade kan geïnduceerd worden door straling vanuit de radionuclide die specifiek aan de (kanker)cel zelf is gebonden of door cross-fire van activiteit van naburige cellen, als de dracht van de vrijkomende ioniserende straling lang genoeg is.

Alfastraling bestaat uit een heliumkern en deze heeft een relatief korte dracht en hoge energie. Als een alfadeeltje door een celkern 'schiet', laat deze een dicht spoor van ionisaties achter die een 'track' van DSBs veroorzaakt. Een track is een hoge hoeveelheid lokale cytotoxische DNA schade, wat in veel cellen zal leiden tot celdood. Alfa-bestraling zal hoofdzakelijk DSBs induceren en relatief weinig ander types schade. Van bèta-radionuclidentherapie wordt verwacht dat het een vergelijkbaar patroon aan types DNA schade kan induceren als foton-gebaseerde externe radiotherapie, maar exact bewijs hiervoor ontbreekt nog. Het is echter mogelijk dat het verschil in dosistempo bijdraagt aan een verschil aan soorten DNA schade. Van de DNA schade bij 2 Gy fotonenbestraling is ongeveer 10% DSBs en de meerderheid oxidatieve base schade en SSBs. Een deel van deze schade wordt gemaakt door directe interactie van de bètadeeltjes met het DNA, maar het grootste deel door generatie van zuurstofradicalen ('reactive oxygen species'; ROS) door interactie van de bèta-elektronen met het water in de cellen. Voor fotonen radiotherapie is het dan ook bekend dat hypoxische tumoren slechter op de therapie reageren dan normoxische tumoren, dit is echter nog niet beschreven voor radionuclidentherapie. Naast gebruik van alfa- en bètastralers voor radionuclidentherapie, worden er ook studies gedaan naar het gebruik van Auger emitters. Auger elektronen hebben een zeer korte dracht van 3 nm - 5 µm (voor 50 eV - 50 keV) en een hoge energie dispositie en zullen hierdoor voornamelijk complexe DNA schade induceren; dit zijn vaak DSBs met in de buurt ander types DNA schade. Complexe breuken zijn extreem lastig te repareren, en leiden vaak tot celdood. Dit maakt Auger emitters interessant voor radionuclidentherapie. Echter, het is essentieel dat de Auger emitter vlakbij het DNA gebracht kan worden, omdat de dracht kort is. Dit maakt de toepasbaarheid van Auger emitters voor radionuclidentherapie helaas beperkt. Voor een schematisch overzicht van DNA schade inductie patronen van de verschillende stralers, zie figuur 2.



Figuur 2. Schematische representatie van DNA schade inductie patronen van bèta-emitter, alfa-emitter en Auger elektronen. Aangepast van (6).

Kennis over het soort DNA schade dat geïnduceerd wordt door de radionuclidentherapie kan gebruikt worden bij ontwikkelen van combinatie

therapieën. Een goed voorbeeld hiervan is de combinatie van [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE met de PARP remmer olaparib (7). ^{177}Lu maakt als bètastraler waarschijnlijk een relatief hoge hoeveelheid SSBs welke het enzym PARP nodig hebben voor de reparatie. SSBs worden makkelijk gerepareerd en zijn dus over het algemeen niet cytotoxisch. Olaparib blokkeert de PARP functionaliteit en dus SSB reparatie. Combinatie van [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE en olaparib zorgt voor een verhoging van SSBs in de tumorcellen en bij celdeling zullen deze SSBs omgezet worden in cytotoxische DSBs. Deze synergistische combinatie is preklinisch erg succesvol en wordt momenteel in verschillende klinische studies getest.

Lokalisatie en DNA schade

Om therapeutische effectiviteit te bereiken is het essentieel dat de radionuclide op de juiste afstand tot de cel gelokaliseerd wordt en dit is bij voorkeur zo dicht mogelijk bij de celkern zodat de dosis tot het DNA het hoogste is. Aangezien de dracht veel verschilt tussen de verschillende radionucliden is het essentieel om hiermee rekening te houden bij het bepalen van de combinatie van radionuclide en targeting compound. Bij bijvoorbeeld radio-embolisatie bereikt de radionuclide vaak niet alle tumorcellen direct en is er een relatief grote afstand tot (een deel van) de tumor laesie. Toepassing van een radionuclide met grotere dracht zoals ^{166}Ho of ^{90}Y is in zulke gevallen essentieel om therapeutische effectiviteit te krijgen. De dracht van een alfastraler is 1-2 cellen en daarom is tenminste in theorie internalisatie van de compound in het cytoplasma belangrijk om een zo hoog mogelijke dosis tot de celkern te krijgen. Gebruik van een antagonist is in dit geval dan minder goed dan een agonist. Voor bèta-emitters is de dracht vaak >10 cellen en is intracellulaire lokalisatie dus minder van belang. Voor Auger emitters is het nog extremer; zoals eerder beschreven moeten deze zich in de celkern bevinden om DNA schade te kunnen induceren. Aangezien de meeste radiofarmaca niet vanzelf naar de celkern gaan, is het essentieel om deze eigenschap aan de targeting vector te geven. Deze aanpak zou theoretisch goed moeten werken, maar blijkt in de praktijk nog niet het volle potentieel te kunnen bereiken.

Dosimetrie

De geabsorbeerde dosis wordt traditioneel in de nucleaire geneeskunde berekend met behulp van de MIRD vergelijking waarin het totale disintegraties in een bron orgaan, geabsorbeerde dosis in het doelorgaan en verval van de radionuclide in de bron meegenomen worden. De MIRD vergelijking is ooit opgesteld voor de dosimetrie van diagnostische radiofarmaca en vormt samen met het MIRD-fantoom ook nu de basis van veel dosisberekeningen in radionuclidetherapieën. Het MIRD-fantoom was een zeer schematische voorstelling van het menselijk lichaam met definitie van de voornaamste organen met afmetingen volgens de standaard mens. Inmiddels is het fantoom door een meer realistisch model vervangen, maar nog steeds werkt populaire dosimetrie software als Olinda met een standaard geometrie. Meer en meer wordt de dosimetrie op voxel niveau berekend, direct op basis van de imaging data. Hoe inhomogene dosisverdelingen moeten worden beoordeeld is nog niet goed bekend. Het lineair-kwadratisch (LK) model vormt een belangrijke theorie om op macroscopische schaal de werking van ioniserende straling te begrijpen en het wordt dagelijks toegepast in de huidige externe bundel radiotherapie behandelmethoden. Het LK model stelt dat de directe DSB schade lineair-exponentieel met de geabsorbeerde dosis optreedt. Daarnaast kunnen er complexe combinaties van SSBs ontstaan door opeenvolgende ioniserende straling gebeurtenissen in een kwadratisch-exponentieel verband met de dosis. Aangezien de meeste radionuclide bestralingen lang duren, vindt er tijdens de bestraling al herstel van de sub-lethale (SSB) schade plaats. Dit komt tot uitdrukking in de LK-model vergelijking voor overleving S van cellen na een dosis D door radionuclidentherapie:

$$S(D) = exp(-\alpha D - G\beta D^2)$$

De LK model parameters α en β zijn in veel gevallen bekend vanuit de externe radiotherapie. De herstel functie factor G is echter onbekend in de radiotherapie waarin de halfwaardetijd van DNA schade herstel en de effectieve halfwaardetijd van de dosisafgifte van het radiofarmacon wordt meegenomen. De vraag is of dezelfde concepten, hoe gangbaar ook in de externe radiotherapie, ook van toepassing zijn in radionuclidentherapie.

Naast dat het belangrijk is om de lokalisatie te weten bij selectie van de meest optimale radionuclide, is het ook essentieel bij het bepalen van de dosis per cel. In een recente studie konden we laten zien dat *in vitro* dosis berekeningen beïnvloed worden door de vorm van de cel en lokalisatie van het radionuclide (8). Zo wordt een drie keer hogere dosis berekend als we gebruik maken van een sferoïde model ten opzichte van een realistische vorm. Dit betekent dat in werkelijkheid cellen een drie keer lagere dosis ontvangen dan oorspronkelijk gedacht, resulterend in een drie keer onderschatting van de therapeutische effectiviteit bij gebruik van een sferoïde model en dit kan implicaties hebben bij het testen van nieuwe radiofarmaca.

Overige cellulaire targets

Naast DNA als target voor radionuclidentherapie is er hedendaags steeds meer bewijs dat andere cel componenten bijdragen

aan inductie van celdood, zoals het Golgi apparaat en de mitochondriën. Naast deze organellen kan ook de celmembraan, en in het specifiek de lipiden, een target zijn voor radionuclidentherapie. Dit is vooral interessant voor Auger emitters als ze binden aan het celoppervlak. De lokale straling zorgt voor grote schade aan de membraan en dit triggert een cellulaire respons die kan leiden tot celdood. Hierdoor is het dus niet essentieel voor de Auger emitter om naar de celkern te lokaliseren om celdood te induceren. Dit kan ook een verklaring zijn voor het (beperkte) succes van [^{111}In]In-DTPA-octreotide dat in de beginjaren van de radionuclidentherapie niet alleen als diagnosticum, maar ook als therapeuticum getest werd voor de behandeling van neuro-endocrine tumoren (9). Octreotide bindt aan het celmembraan en een groot gedeelte wordt geïnternaliseerd in het cytoplasma. Een klein deel blijft op het celmembraan aanwezig en er zijn geen indicaties dat de radionuclide naar de celkern migreert. ^{111}In is een gedeeltelijke Auger- en conversie elektron emitter en de door de celmembranen geabsorbeerde dosis kan bijdragen aan het geobserveerde therapeutische effect.

Off-target effecten

Naast de directe cellulaire effecten van ioniserende straling zijn er voor externe radiotherapie met fotonen ook off-target effecten beschreven; het 'bystander effect' en het 'abscopal effect' (10). Of deze effecten een (grote) rol spelen bij radionuclidentherapie is nog niet bekend, maar aangezien veel cellulaire reacties vergelijkbaar zullen zijn tussen de verschillende soorten stralingstherapieën is het niet ondenkbaar dat deze processen ook een rol spelen bij radionuclidentherapie. Het bystander effect is transmissie van signalen van bestraalde cellen naar onbestraalde naburige cellen leidend tot biologische veranderingen. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren door directe cel-tot-cel interacties via membranen en via uitscheiding van kleine moleculen of ROS. Naast het eerder beschreven cross-fire effect, kan het bystander effect zorgen voor therapeutisch effectiviteit in een heterogene celpopulatie waarvan bijvoorbeeld een deel van de cellen geen therapie-gerichte entiteit bevat (zoals receptor of antigen). Anders dan het bystander effect, betreft het abscopale effect een significante respons in weefsel dat zich op een andere plek in het lichaam bevindt dan het gedeelte dat bestraald is. Bij het abscopale effect is het immuunsysteem de grootste speler; door stralingstherapie wordt het immuunsysteem geactiveerd en de immuuncellen kunnen vervolgens ook elders in het lichaam kankercellen opruimen. Dit principe wordt momenteel onderzocht voor externe radiotherapie in combinatie met immuuntherapie (11), maar het is niet bekend of het abscopale effect ontstaat bij radionuclidentherapie en of het mogelijk gestimuleerd kan worden met immuuntherapie. Mocht dit echter zo zijn, dan zou het een uitkomst bieden voor laesies die receptor/antigen negatief zijn of die bijvoorbeeld bij radio-embolisatie niet bereikt kunnen worden.

Tumorbiologie

De radiobiologische effecten worden, naast fysieke parameters van bijvoorbeeld het radionuclide, ook beïnvloed door cel- en tumor intrinsieke factoren. Een grote factor hierin is de intrinsieke stralingsgevoeligheid van de goed- en kwaadaardige cellen. Dit kan met name in maligne cellen veroorzaakt worden door genomische instabiliteit. Genomische instabiliteit is een van de drijvende krachten achter kankervorming en progressie, maar kan ook gebruikt worden als therapeutische target. Zo zijn genomische instabiele tumoren vaak gevoeliger voor stralingstherapie, omdat deze tumoren veelal defecten in DNA schade respons eiwitten hebben. De tumorcellen kunnen dan de geïnduceerde schade niet efficiënt repareren en hierdoor is de behandeling effectiever. Naast genomische instabiliteit kan de stralingsgevoeligheid door veel andere (onbekende) factoren beïnvloed worden. Het is echter belangrijk om voorafgaand aan de therapie een schatting van de stralingsgevoeligheid te kunnen maken zodat effectiviteit gerelateerd aan dosis bepaald kan worden. Kennis over dit onderwerp is voor externe radiotherapie al gedeeltelijk aanwezig, maar ontbreekt voor radionuclidentherapie momenteel nog grotendeels.

Verder kunnen macroscopische factoren een grote rol spelen op therapeutische effectiviteit van radionuclidentherapie. Zo is goede vascularisatie essentieel om een voldoende hoge dosis te halen in de hele tumor. Grote tumoren zijn vaak slechter doorbloed dan kleinere tumoren, onder andere vanwege necrotische gebieden wat de penetratie van het radiofarmacon nadelig beïnvloedt. Dit is bijvoorbeeld een probleem in grote levertumoren bij ^{90}Y radio-embolisatie. Necrose in combinatie met hogere fractie van hypoxische gebieden (zie hierboven) maakt deze tumoren potentieel extra resistent tegen met name bèta-radionuclidentherapie. Andere parameters van de tumormicro-omgeving die de therapeutische effectiviteit kunnen beïnvloeden, zijn de stromale componenten en immuun infiltraten. Aanwezigheid van ontstekingsinfiltraten kan voordelig werken doordat de ioniserende straling het immuunsysteem activeert wat versterkende antitumor effecten kan hebben (ook

abscopale, zie boven). Tevens opent dit ook deuren voor combinatie van radionuclidentherapie met immuuntherapie.

Als er naar tumorbiologie gekeken wordt als input voor therapieverbetering, is het belangrijk om rekening te houden met de heterogeniteit van tumorcellen tussen patiënten, tussen verschillende laesies in een patiënt, maar ook binnen een laesie. Deze heterogeniteit kan betrekking hebben op een groot aantal biologische factoren zoals genomische instabiliteit, proliferatie snelheid en expressie van getargete entiteit. Zo zullen cellen met hoge receptor of antigen expressie een hogere dosis ontvangen en cellen die genomische instabiel zijn en snel delen, een grotere intrinsieke stralingsgevoeligheid hebben. Hierdoor kun je dus door radionuclidentherapie een selectie van overlevende cellen krijgen die in vervolg cycli mogelijk minder goed reageren op de therapie (12). Dit kan voor cellen binnen een laesie gelden, maar ook voor de ene laesie ten opzichte van een andere laesie.

Discussie

Als we therapeutische effectiviteit exact willen bepalen voordat een patiënt behandeld wordt, zullen we een veel uitgebreidere kennis van radiobiologie en meer geavanceerde detectiemethoden nodig hebben. Is het echter belangrijk om exact de therapeutische effectiviteit te voorspellen en weegt alle moeite voor zulke extra analyses op tegen het beoogde effect? Dit zijn vragen die momenteel bij gebrek aan data in de literatuur lastig te beantwoorden zijn. We weten echter wel dat ondanks de goede effectiviteit van radionuclidentherapie, zeker in combinatie met de geringe bijwerkingen, een groot deel van de patiënten die met radionuclidentherapie behandeld worden, niet genezen. Dit geeft aan dat we zeker nog stappen te zetten hebben en het is belangrijk om meer radiobiologische kennis op te doen, naast onderzoek en optimalisatie van targeting vectoren, en gebruik van andere radionucliden. Parameters hiervan kunnen dan bijvoorbeeld geïmplementeerd worden in dosimetrie modellen, als basis voor selectie van combinatietherapieën of persoonsgerichte therapie selectie.

j.nonnekens@erasmusmc.nl ♦

Referenties

1. Terry SYA, Nonnekens J, Aerts A, Baatout S, de Jong M, Cornelissen B, et al. Call to arms: need for radiobiology in molecular radionuclide therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 May 8
2. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, Breitz HB, Cremonesi M, Meredith RF, et al. MIRD pamphlet No. 20: the effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy. J Nucl Med. 2008 Nov;49(11):1884-99
3. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. J Nucl Med. 2005 Jan;46 Suppl 1:83S-91S
4. Seidlin SM, Siegal E, Yalow AA, Melamed S. Acute myeloid leukemia following prolonged iodine-131 therapy for metastatic thyroid carcinoma. Science. 1956 May 4;123(3201):800-1
5. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, Teunissen JJ, Kooij PP, de Herder WW, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Mar;43(3):453-63
6. Reuvers TGA, Kanaar R, Nonnekens J. DNA Damage-Inducing Anticancer Therapies: From Global to Precision Damage. Cancers (Basel). 2020 Jul 28;12(8)
7. Nonnekens J, van Kranenburg M, Beerens CEMT, Suker M, Doukas M, van Eijck CHJ, et al. Potentiation of Peptide Receptor Radionuclide Therapy by the PARP Inhibitor Olaparib Theranostics. 2016 18-07-2016;6(11):1821-32
8. Tamborino G, De Saint-Hubert M, Struelens L, Seoane DC, Ruigrok EAM, Aerts A, et al. Cellular dosimetry of [(177)Lu]Lu-DOTA-[Tyr(3)]octreotate radionuclide therapy: the impact of modeling assumptions on the correlation with in vitro cytotoxicity. EJNMMI Phys. 2020 Feb 10;7(1):8
9. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. Semin Nucl Med. 2002 Apr;32(2):110-22
10. Pouget JP, Lozza C, Deshayes E, Boudousq V, Navarro-Teulon I. Introduction to radiobiology of targeted radionuclide therapy. Front Med (Lausanne). 2015;2:12
11. Lieverse RIY, Van Limbergen EJ, Oberije CJG, Troost EGC, Hadrup SR, Dingemans AC, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) combined with immunotherapy (L19-IL2) versus standard of care in stage IV NSCLC patients, ImmunoSABR: a multicentre, randomised controlled open-label phase II trial. Bmc Cancer. 2020 Jun 15;20(1):557
12. Feijtel D, Doeswijk GN, Verkaik NS, Haeck JC, Chicco D, Angotti C, et al. Inter and intra-tumor somatostatin receptor 2 heterogeneity influences peptide receptor radionuclide therapy response. Theranostics. [Research Paper]. 2021;11(2):491-505

Geavanceerde beeldanalyse technieken voor therapie-op-maat bij vroeg stadium niet-kleincellig longkanker

E.H.J.G. Aarntzen, PhD; F. Ciompi, PhD; C. Jacobs, PhD
Afdeling Beeldvorming, Radboud UMC Nijmegen, Nederland

Samenvatting

Niet-kleincellig longkanker wordt steeds vaker in een vroeg stadium ontdekt, en operatie is dan de behandeling van keuze. Ondanks steeds betere operatietechnieken is de 5-jaarsoverleving voor patiënten met een vroeg stadium niet-kleincellig longkanker slechts 63% (stadium I) en 44% (stadium II) [www.cijfersoverkanker.nl]. Om deze reden worden patiënten na een operatie aanvullend behandeld met radiotherapie, chemo- of immunotherapie. Het behandelplan wordt nu voornamelijk gemaakt op basis van de grootte en plaats van de longkanker in de longen, die worden vastgesteld op een CT-scan en ^{18}F-FDG PET/CT-scan. Geavanceerde beeldanalyse technieken die gebruik maken van 'kunstmatige intelligentie' zijn in staat om veel meer gegevens uit de scans, die routinematig worden gemaakt, te halen en patronen te ontdekken die bij beoordeling door een radioloog niet herkend worden. Het Radboudumc is een project gestart binnen de keten Thoracale Oncologie, waarin onderzocht wordt of we met behulp van deze geavanceerde beeldanalyse technieken beter in staat zijn te voorspellen òf en waar de longkanker terugkomt. Met deze gegevens zouden we in staat zijn om de keuze voor een aanvullende behandeling toe te spitsen op de individuele patiënt.

Figuur 1. De onderzoekers op het GENERATOR project: een multidisciplinair team. Francesco Ciompi (linksboven) is assistant-professor bij Computational Pathology, Erik Aarntzen (rechtsboven) is groepsleider Immune Imaging en Colin Jacobs (midden-onder) is assistant-professor Diagnostic Image Analysis Group (DIAG).

Introductie

Het landschap voor behandeling van vroeg stadium longkanker verandert snel

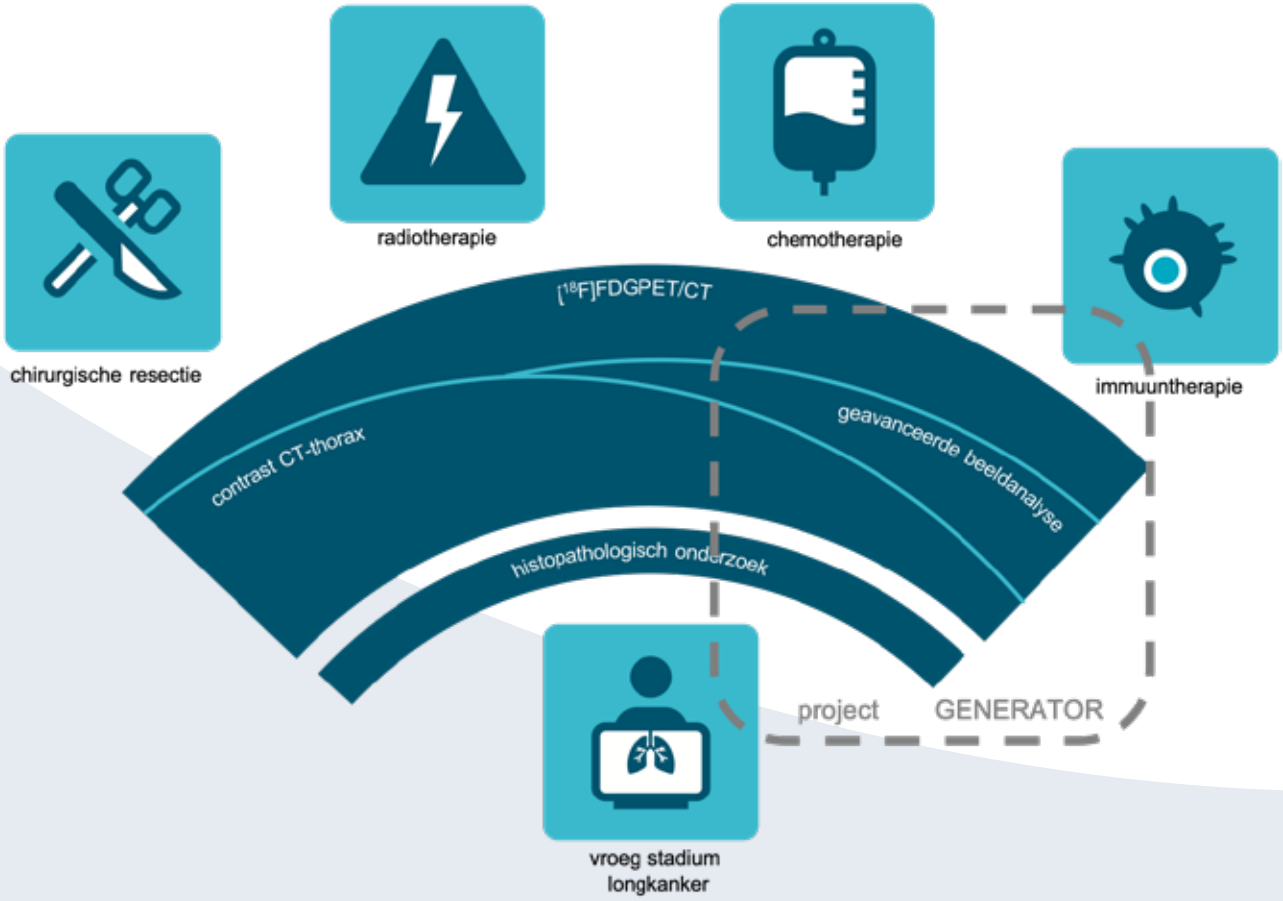
In een vergrijzende populatie en met toenemende inzet van beeldvormende technieken in bijvoorbeeld screeningsprogramma's (1), zal niet-kleincellig longkanker steeds vaker in een vroeg stadium worden ontdekt. Voor deze patiënten is chirurgische resectie de behandeling van keuze [IKNL richtlijn 'Niet kleincellig longcarcinoom' 2015]. Ondanks steeds betere operatietechnieken is de 5-jaarsoverleving voor patiënten met een vroeg stadium niet-kleincellig longkanker slechts 63% (stadium I) en 44% (stadium II) [www.cijfersoverkanker.nl]. Om deze reden kunnen patiënten na een operatie aanvullend worden behandeld met radiotherapie voor betere locoregionale controle, of systemische chemotherapie voor eventuele metastasen op afstand, of een combinatie van beiden. Daarnaast is er een verschuiving van de indicaties voor immuuntherapie binnen de behandeling van longkanker. Na eerdere positieve resultaten in de gemetastaseerde setting en goedkeuring voor (combinatie-) immuuntherapie als eerste lijn behandeling voor niet-kleincellig longcarcinoom met PD-L1 expressie >50% (2) of <50% (3), zijn er nu ook positieve uitkomsten van immuuntherapie na chemoradiatie in stadium III niet-kleincellig

longcarcinoom, de PACIFIC studie (4). Nog een stap verder gaan de studies naar toepassing van immuuntherapie in de neo-adjuvante setting voor stadium I en II niet-kleincellig longkanker. De initiële studies zijn bemoedigend (5,6), maar nog niet éénduidig en komende jaren zal moeten blijken wat de klinische uitkomsten zijn. Hoe dan ook, het arsenaal van behandelingen voor vroeg stadium niet-kleincellig longkanker zal de komende jaren snel uitbreiden, en 'therapie-op-maat' wordt daarmee in toenemende mate belangrijk.

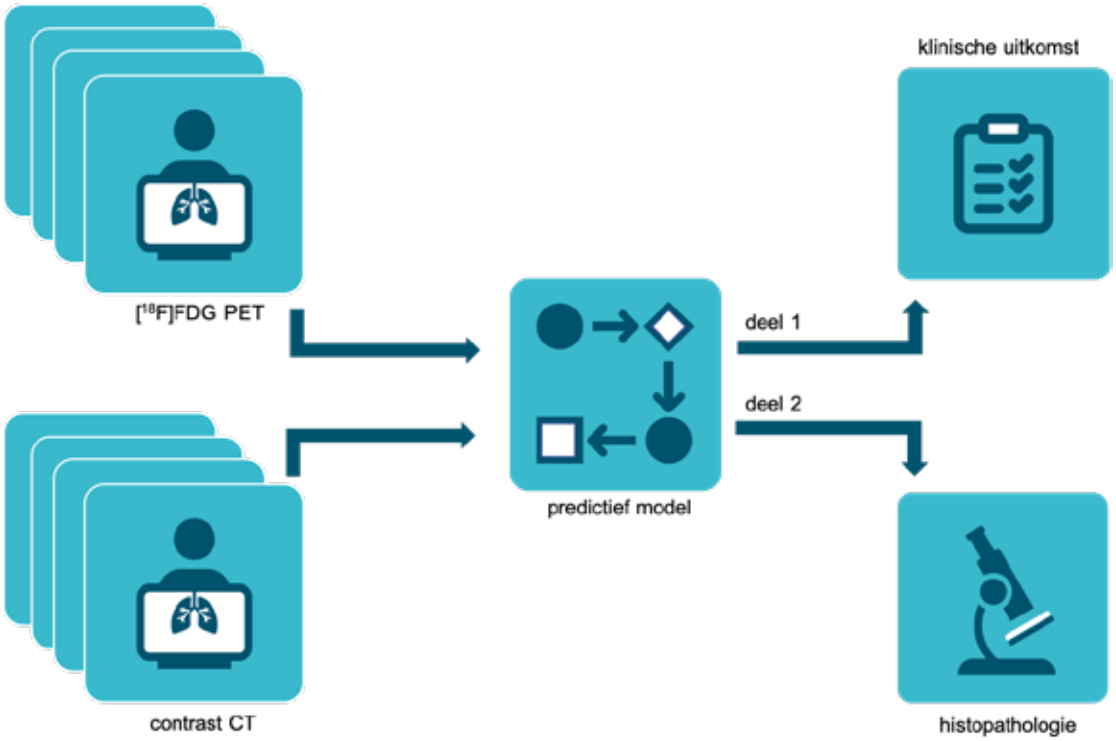
De rol van medische beeldvorming verandert mee

Traditioneel speelt medische beeldvorming een belangrijke rol in de keuze tussen de verschillende behandelopties voor patiënten met een vroeg stadium longkanker. De (low-dose) CT-scan zonder contrast zal in toenemende mate de modaliteit zijn waarmee een verdachte nodus wordt gedetecteerd. De CT-scan met jodiumhoudend contrast volgt ter verdere karakterisering van een verdachte nodus; het geeft informatie over de vorm, de grootte, de lokalisatie van de nodus en de relatie met omliggende structuren [IKNL richtlijn 'Niet kleincellig longcarcinoom' 2015]. Deze informatie is voor de primaire behandeling, resectie door een cardio-thoracaal chirurg, van essentieel belang om een behandelplan op te stellen.

Met de opkomst van de ^{18}F-FDG PET/CT-scan is er een modaliteit toegevoegd die meer informatie kan geven over eventuele locoregionale of afstandsmetastasen [IKNL richtlijn 'Niet kleincellig longcarcinoom' 2015]. Met deze aanvullende informatie kan zowel de radiotherapeut als longarts of medisch oncoloog worden bediend met argumenten voor curatieve of aanvullende radiotherapie, of palliatieve doelgerichte of chemotherapie. Medische beeldvorming met CT en ^{18}F-FDG PET is dus steeds de leidraad voor therapiekeuze geweest in longkanker, maar wat is het potentieel voor het komend decennium?



Figuur 2. Therapie-op-maat bij vroeg stadium longkanker. Met behulp van geavanceerde beeldanalyse van CT en ^{18}F-FDG PET kan meer data uit een scan worden verkregen en daarmee een meer accurate analyse van de onderliggende biologie van de longkanker. Met deze informatie kan een betere keuze voor eventuele aanvullende behandeling worden gemaakt.



Figuur 3. Project plan van GENERATOR.

Geavanceerde beeldanalyse: minder anatomie, meer biologie

Het aantal behandelopties voor vroeg stadium longkanker neemt toe, maar deze nieuwe behandelingen kunnen alleen effectief zijn in tumoren met specifieke eigenschappen. Denk hierbij aan de aanwezigheid van hypoxie, bepaalde mutaties of expressie van 'immune checkpoint molecules' zoals 'programmed death ligand-1' (PD-L1) die lokaal een onderdrukking van het afweersysteem geven. De keuze voor een bepaalde behandeling zal dus afgestemd moeten worden op de eigenschappen van de individuele patiënt. Dit zal de komende jaren de grootste uitdaging zijn; tegen een achtergrond van oplopende prevalentie van patiënten met kanker, meer dure anti-kankerbehandelingen om uit te kiezen, en dus oplopende zorguitgaven. Maar ook meer focus op kwaliteit van leven en zo weinig mogelijk blootstelling aan potentiele bijwerkingen. Wat heeft medische beeldvorming te bieden?

De laatste jaren zijn er, gebruik makend van 'kunstmatige intelligentie', geavanceerde beeldanalyse technieken voor zowel CT als ^{18}F-FDG PET die in staat zijn om veel meer gegevens uit de scans te halen en patronen te ontdekken die bij visuele beoordeling niet herkend worden (7,8). Eerdere studies rapporteerden over de correlatie van specifieke beeldkenmerken, 'texture features', met onderliggende biologie van de tumor (9,10). Ook met betrekking tot het voorspellen van lokaal recidief of afstandsmetastasen zijn modellen beschreven die gebaseerd zijn op beeldvorming (11-13). Dit is het soort data dat longartsen en oncologen in staat kan stellen om een rationele keuze voor een bepaalde behandelingsstrategie te maken. Het Radboudumc is een project gestart binnen de keten Thoracale Oncologie, waarin twee hypotheses getoetst worden: 1) met behulp van deze geavanceerde beeldanalyse technieken voor CT en ^{18}F-FDG PET kunnen we voorspellen òf en waar de kanker terugkomt, en 2) met behulp van geavanceerde beeldanalyse van CT en ^{18}F-FDG PET kunnen we onderliggende tumor biologie voorspellen. Met deze gegevens zouden we in staat zijn om de keuze voor een aanvullende behandeling in vroeg stadium longkanker toe te spitsen op de individuele patiënt en gebaseerd op de onderliggende biologie van de tumor. Belangrijk uitgangspunt hierbij is dat we gebruik maken van beeldvormende technieken die routinematig worden gemaakt bij deze patiënten. We voegen geen extra kosten of procedures toe, maar halen meer data uit de bestaande scans.

Parallelle ontwikkelingen binnen de pathologie

Histopathologisch bewijs en subtypering van niet-kleincellig longkanker is de hoeksteen van het diagnostisch traject, veelal gebaseerd op biopten van de

verdachte afwijking. Gelijk aan de uitbreiding met moleculaire diagnostiek van longtumoren naar de aanwezigheid van mutaties waar doelgerichte therapie op aan kan grijpen, zo ontwikkelt ook de pathologie zich verder met de komst van immuuntherapie. Echter, het bepalen van alleen PD-L1 expressie op longkanker blijkt niet alleen moeilijk te standaardiseren en te kwantificeren (14), de predictieve waarde voor het voorspellen van respons op immuuntherapie gericht op PD-L1/PD-1 blokkade is ook beperkt (15). Voor een meer complete karakterisering van het micro-milieu van longkanker waarin immuuntherapie zijn effect moet gaan bewerkstelligen (16), zal ook multidimensionale data van de longkanker vereist zijn. Gebaseerd op 'artificial intelligence' zijn er binnen digitale pathologie ontwikkelingen waarin geautomatiseerde bepaling en scoring van specifieke kleuringen of celpopulaties (17,18) op hele tumordoorsneden nu op grote schaal gedaan kunnen worden (19,20).

Het GENERATOR project

GENERATOR is een acronym voor 'Advanced imaGE aNalysis to pErsonalize tReatment in eArly sTage nOn-small cell lung canceR'; en bedoeld als generator voor vervolgonderzoek. Dit project is via het Radboud Oncologie Fonds gefinancierd door Stichting Bergh in het Zadel (www.berghinhetzadel.nl), één van de grootste particuliere fondsenwervers voor het KWF. Binnen dit multidisciplinaire project worden de CT-scans en ^{18}F-FDG PET/CT scans verzameld en geanonimiseerd van alle patiënten tussen 2007 en 2016 die in het Radboudumc een operatie voor niet-kleincellig longkanker hebben ondergaan, zonder aanvullende behandeling en waarvan de follow-up gegevens bekend zijn. Dit betreft ruim 500 patiënten. De in het Radboudumc ontwikkelde software voor geavanceerde beeldanalyse voor CT en ^{18}F-FDG PET/CT zal deze scans opnieuw analyseren en deze resultaten worden vergeleken met de overlevingsgegevens van de patiënten. In het eerste deel van het project wordt op basis van deze scans een voorspellend model ontwikkeld voor het optreden van a) lokaal recidief en b) afstandsmetastasen. Hiermee zouden we beter in staat moeten kunnen zijn om te adviseren over een eventuele aanvullende lokale of systemische behandeling na resectie.

In het tweede deel van het project is het eindpunt van de CT en ^{18}F-FDG PET analyse gebaseerd op kenmerken van de tumor zoals bepaald kan worden met immuun histochemische kleuringen op hele tumor doorsneden. Specifieke aandacht gaat uit naar eigenschappen die verband houden met de respons op a) radiotherapie, b) chemotherapie of c) immuuntherapie. Met deze resultaten zouden we een beter advies moeten kunnen geven als het gaat om behandelmodaliteiten; waarschijnlijk wel of geen respons op chemotherapie, meer of minder gevoelig voor immuuntherapie. Voor beide onderzoeksvragen geldt dat de ontwikkelde predictieve modellen gevalideerd zullen worden in grotere en onafhankelijke datasets, bijvoorbeeld binnen DICA-registratie of uit gepubliceerde gerandomiseerde klinische studies.

Een multidisciplinair team: meer dan de som der delen

In dit project werken drie onderzoeksgroepen nauw samen om de synergie van beeldvormende modaliteiten te zoeken; CT-thorax (Colin Jacobs, Diagnostic Image Analysis Group), digitale pathologie (Francesco Ciompi, Computational Pathology) en ^{18}F-FDG PET (Erik Aarntzen, NucMed). Samen superviseren zij de studenten die de reeds ontwikkelde algoritmes toepassen op deze dataset. Maar nadrukkelijk is dit project ingebed in de ziekenhuis keten Thoracale Oncologie, waar expertise vanuit Radiotherapie, Longziekten, Cardio-thoracale Chirurgie als klinische partners onontbeerlijk is om de predictieve modellen op een dusdanige manier richting te geven dat het aansluit bij de veranderende klinische praktijk.

Potentiële uitkomsten

In project bouwen we aan een unieke en rijke dataset met een groot aantal patiënten, waarin veel meer onderzoeksvragen beantwoord kunnen gaan worden. Medische beeldvorming wordt hiermee een biomarker (21), waarmee het behandeltraject voor vroeg stadium longkanker richting gegeven kan worden op een geïndividualiseerde en kosteneffectieve manier (22). Het geeft de behandelaars ook tools in handen om het gesprek met de patiënt aan te gaan, omdat de scan uitslagen concrete scenario's en kansen geven. Dit beantwoordt aan de vraag van de patiëntenvereniging om meer 'shared decision making'.

erik.aarntzen@radboudumc.nl ♦

Referenties

1. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. N Engl J Med. 2020;382(6):503-13
2. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50
3. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab

plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-50
5. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;378(21):1976-86
6. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. Science. 2020;367(6477)
7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. Radiology. 2016;278(2):563-77
8. Smeets EMM, Withaar DS, Grootjans W, Hermans JJ, van Laarhoven K, de Geus-Oei LF, et al. Optimal respiratory-gated [(18)F] FDG PET/CT significantly impacts the quantification of metabolic parameters and their correlation with overall survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. EJNMMI Res. 2019;9(1):24
9. Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, Parmar C, Grossmann P, Carvalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nat Commun. 2014;5:4006
10. Grossmann P, Stringfield O, El-Hachem N, Bui MM, Rios Velazquez E, Parmar C, et al. Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer. Elife. 2017;6
11. Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, Rios Velazquez E, Leijenaar RT, Hermann G, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma. Radiother Oncol. 2015;114(3):345-50
12. Halpenny D, Ridge CA, Hayes S, Zheng J, Moskowitz CS, Rimner A, et al. Computed tomographic features predictive of local recurrence in patients with early stage lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. Clin Imaging. 2015;39(2):254-8
13. Kirienko M, Cozzi L, Antunovic L, Lozza L, Fogliata A, Voulaz E, et al. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(2):207-17
14. Dacic S. Time is up for PD-L1 testing standardization in lung cancer. Ann Oncol. 2018;29(4):791-2
15. Paz-Ares L, Spira A, Raben D, Planchard D, Cho BC, Ozguroglu M, et al. Outcomes with durvalumab by tumour PD-L1 expression in unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in the PACIFIC trial. Ann Oncol. 2020
16. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):298-306
17. Gertych A, Swiderska-Chadaj Z, Ma Z, Ing N, Markiewicz T, Cierniak S, et al. Convolutional neural networks can accurately distinguish four histologic growth patterns of lung adenocarcinoma in digital slides. Sci Rep. 2019;9(1):1483
18. Swiderska-Chadaj Z, Pinckaers H, van Rijthoven M, Balkenhol M, Melnikova M, Geessink O, et al. Learning to detect lymphocytes in immunohistochemistry with deep learning. Med Image Anal. 2019;58:101547
19. Trahearn N, Epstein D, Cree I, Snead D, Rajpoot N. Hyper-Stain Inspector: A Framework for Robust Registration and Localised Co-Expression Analysis of Multiple Whole-Slide Images of Serial Histology Sections. Sci Rep. 2017;7(1):5641
20. Hofman P, Badoual C, Henderson F, Berland L, Hamila M, Long-Mira E, et al. Multiplexed Immunohistochemistry for Molecular and Immune Profiling in Lung Cancer-Just About Ready for Prime-Time? Cancers (Basel). 2019;11(3)
21. O'Connor JP, Aboagye EO, Adams JE, Aerts HJ, Barrington SF, Beer AJ, et al. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(3):169-86
22. Mu W, Jiang L, Zhang J, Shi Y, Gray JE, Tunali I, et al. Non-invasive decision support for NSCLC treatment using PET/CT radiomics. Nat Commun. 2020;11(1):5228

Zelfontwikkelde AI-toepassingen: van concept naar klinische praktijk

J.A. van Dalen PhD; J.D. van Dijk, MSc, PhD; R. Metselaar BSc[1,2]; B. Vendel MD
Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Isala, Zwolle, [2]Technische geneeskunde, Universiteit Twente, Enschede

Inleiding

Het mag duidelijk zijn dat kunstmatige intelligentie (AI) de afgelopen jaren een enorme vlucht heeft genomen. Voorheen werd er vooral over gesproken en werd gediscussieerd over de mogelijke maatschappelijke en sociaaleconomische consequenties van AI. Nu is AI volop aanwezig in de samenleving, denk alleen maar aan allerlei apps op onze smartphones. AI vindt geleidelijk ook haar weg in de gezondheidszorg. Door AI zijn we bijvoorbeeld in staat om op basis van heel veel gegevens, die we zelf niet goed meer kunnen interpreteren, onze gezondheid (automatisch) te monitoren. Daarmee ondersteunt AI ons in het maken van medische beslissingen.

Binnen de nucleaire geneeskunde zijn er nog weinig concrete voorbeelden van AI die de arts kan helpen bij het interpreteren van beelden en de veelheid aan bijbehorende (relevante) patiëntgegevens. Hoewel firma's achter de schermen hard werken aan allerlei AI-tools zijn de klinische toepassingen nog gelimiteerd. Om voorbereid te zijn op de toekomst is Isala in 2019 zelf gestart met een nieuwe onderzoekslijn waarbij AI-toepassingen worden ontwikkeld en gebruikt als hulpmiddel voor de arts bij het stellen van een diagnose. Hierbij is bewust gekozen voor een lijn waarbij de klinische implementatie een absolute voorwaarde is. Intussen zijn met succes twee projecten afgerond, in nauwe samenwerking met studenten technische geneeskunde van de Universiteit Twente. Het succes is tevens te danken aan de combinatie van kennis en expertise van AI-algoritmen bij het UMCG en de grote hoeveelheid aan gelabelde data van Isala. Bij het implementatietraject bleek al snel dat de zelfontwikkelde tools langs de nieuwe regels voor medische hulpmiddelen (Medical Device Regulation, MDR) moesten worden gelegd. In dit artikel bespreken we de twee ontwikkelde toepassingen en laten we zien hoe we invulling hebben gegeven aan het implementatietraject, conform de MDR.

AI-onderzoek nucleaire geneeskunde Isala

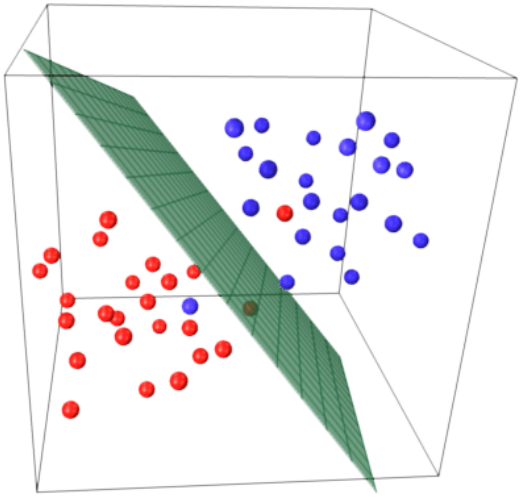
AI meer dan 10 jaar geeft de afdeling nucleaire geneeskunde invulling aan twee onderzoekspijlers, die eveneens speerpunten vormen van Isala: oncologie en cardiologie. Een intensieve samenwerking tussen nucleair geneeskundigen, klinisch fysici en technisch geneeskundigen vormt daarbij de basis. Daarbij vindt nauwe samenwerking plaats met de poortspecialismen, firma's en de Universiteit Twente. Ons onderzoek heeft altijd ten doel de patiëntenzorg te verbeteren, wat impliceert dat het onderzoek translationeel van aard is.

Twee jaar geleden startte een derde onderzoekspijler, die doorgaans verweven is met de twee bestaande onderzoekspijlers, te weten het ontwikkelen en implementeren van AI-gebaseerde toepassingen om de nucleair geneeskundigen te ondersteunen bij het stellen van een diagnose. Belangrijke ingrediënten bij de ontwikkeling zijn de beschikbare patiëntgegevens (inclusief de patiëntbeelden) én de kennis en expertise van AI-algoritmen. Aan de eerste conditie wordt voldaan door de aanwezigheid binnen Isala van uitgebreide, gelabelde datasets (waarbij de diagnose van de patiënt bekend is) die in researchverband kunnen worden ingezet. Voor de tweede conditie hebben we gebruik gemaakt van kennis in huis, maar hebben we ook een beroep kunnen doen op een AI-onderzoeksgroep van het UMCG. De specialistische kennis van de 'machine learning lab' onderzoeksgroep heeft sterk bijgedragen aan een efficiënte ontwikkeling van de applicaties. Bij de implementatiefase is het met name van belang om te voldoen aan de MDR en te beschikken over een gebruikersvriendelijke user interface.

Voorspelling ziekte van Parkinson met machine learning toegepast op FP-CIT SPECT

De eerste machine learning-applicatie betreft een toepassing waarmee, op basis van FP-CIT SPECT scans en patiëntinformatie, een nauwkeurige inschatting kan worden gemaakt of een patiënt lijdt aan de ziekte van Parkinson (PD). Technisch geneeskundige Maaike Dotinga heeft aan de basis gestaan van de softwareontwikkeling die gebaseerd is op een support vector machine (SVM) algoritme.

Een SVM is een binaire classificeerder en probeert een multidimensionale dataset te verdelen in twee klassen



Figuur 1. Schematisch voorbeeld van een SVM-model waarbij twee verschillende groepen (rood en blauw) zo goed mogelijk worden gescheiden door een hypervlak, in dit geval in 3D.

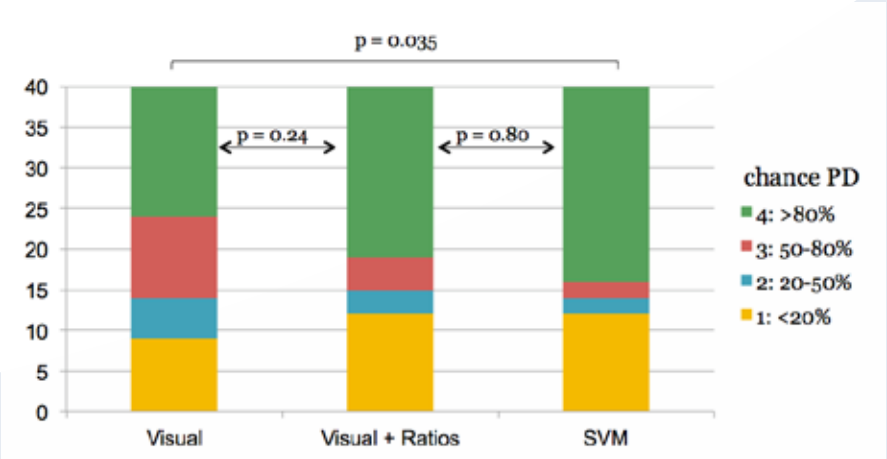
door een zogenaamd hypervlak te vinden, dat het beste de dataset in deze twee klassen kan scheiden. Het vinden van dit hypervlak gebeurt door training van de SVM met een gelabelde dataset, waarvan de classificatie al bekend is. Figuur 1 geeft een illustratie van zo'n hypervlak in 3D. Het scheiden van een dataset in twee groepen kan ook in hogere dimensies gebeuren, alleen is dit niet meer te visualiseren. Het aantal dimensies is gelijk aan het aantal input parameters dat door de SVM wordt gebruikt.

Input parameters voor het algoritme zijn de specific binding ratio's bepaald uit de SPECT beelden, zoals de verhouding tussen de activiteitsconcentratie in het striatum en de occipitale cortex, de leeftijd en het geslacht van de patiënt.

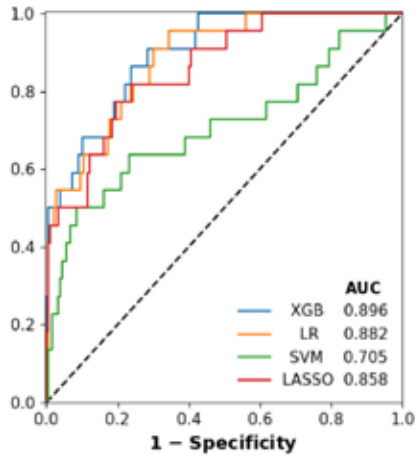
Het programma is getraind op data van 90 Isala-patiënten en gevalideerd op nieuwe 'unseen' data van 40 andere Isala-patiënten en 80 patiënten van Treant Zorgroep. Bijzonder is dat het programma niet alleen intern (Isala patiënten) maar ook extern (patiënten van Treant Zorggroep) succesvol is gevalideerd. De sensitiviteit (ca. 95%) en specificiteit (ca. 90%) zijn vergelijkbaar met die van de visuele beoordeling door een nucleair geneeskunde, met dien verstande dat de diagnostische onzekerheid die het programma laat zien significant kleiner is dan die van de arts, zoals getoond in figuur 2. Met behulp van de software kan met meer zekerheid de diagnose PD worden gesteld.

Voorspelling obstructief coronairlijden met behulp van machine learning

Daarnaast is een model ontwikkeld waarmee op basis van Rubidium-82 PET scans, CT-gebaseerde kalkscores en een veelheid aan patiëntinformatie, zoals leeftijd, geslacht, cardiale risicofactoren en medicijngebruik, obstructief coronairlijden kunnen voorspellen. Via follow-up werd inzicht gekregen in het klinisch verloop van een patient, en dus of er sprake was van obstructief coronairlijden. Met behulp van machine learning werd getracht verbanden te leggen tussen de patientinformatie en obstructief coronairlijden. Technisch geneeskundige Rutger Metselaar heeft op basis van ruim 800 patiënten vier modellen getraind met behulp van Scikit-Learn, een online beschikbare bibliotheek voor machine learning. (from: https://scikit-learn.org/) en deze gevalideerd op 'unseen' data (N=202). Ook hier zijn de resultaten bemoedigend: het levert een bruikbaar risicomodel, dat als hulpmiddel kan worden ingezet bij het stellen van een diagnose en bij de beslissing om een patiënt al dan niet door te verwijzen



Figuur 2. Kansen op PD voor 40 Isala patiënten, zoals bepaald op basis van enkel een visuele beoordeling van de FP-CIT SPECT scans (links), op basis van een visuele beoordeling inclusief de op SPECT-gebaseerde specific binding ratio's (midden) en op basis van het SVM algoritme (rechts). Daar waar de arts soms onzeker is in de diagnose (blauw en rode blokken in de linker en middelste kolom) is het SVM model aanzienlijk zekerder met behoud van de accuratesse.



Figuur 3. AUC van de diverse geteste AI-modellen op 'unseen' data (N=202) om obstructief coronairlijden te voorspellen op basis van Rubidium-82 PET, CT-gebaseerde kalkscores en een veelheid aan patiëntgegevens. Het XGBoost model presteert het beste, het SVM model het slechtst, mogelijk vanwege 'overfitting' van de data. Bij overfitting wordt het model te nauwkeurig getraind waarbij natuurlijke variatie (noise) ook wordt gefit en het model daardoor op 'unseen' data niet goed meer werkt.

voor een invasieve ingreep op een hartkatheterisatiekamer. Figuur 3 toont de ROC curves van de diverse geteste modellen in de validatiegroep (N=202). Het zogenaamde eXtreme Gradient Boosting (XGBoost) model, dat is gebaseerd op beslissingsbomen, laat het beste resultaat zien met een "area under the curve" (AUC) van 0,90.

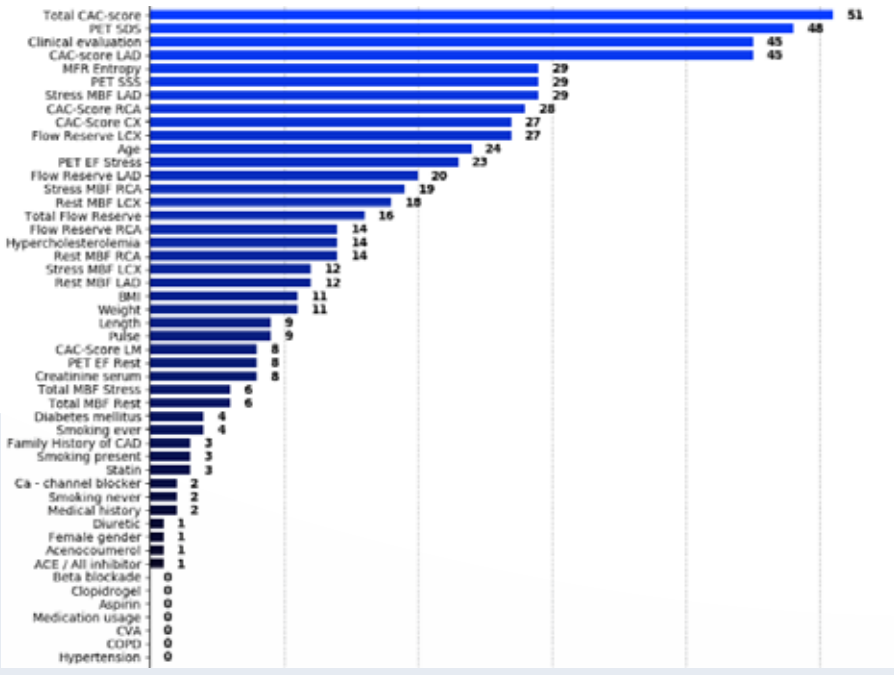
Bijkomend resultaat van deze studie is dat inzichtelijk kan worden gemaakt welke inputparameters (of 'features') het belangrijkst zijn voor de voorspelling op coronairlijden en welke er minder toe doen. Figuur 4 geeft hiervan een overzicht voor het XGBoost model. Hieruit wordt duidelijk dat de CT-gebaseerde kalkscore, de summed difference score (SDS) gebaseerd op de PET data, en de myocardiale bloodflow-metingen op basis van PET zeer belangrijk zijn, en dat geslacht, divers medicijn gebruik en bloeddruk minder relevant zijn in het risicomodel.

Klinische implementatie

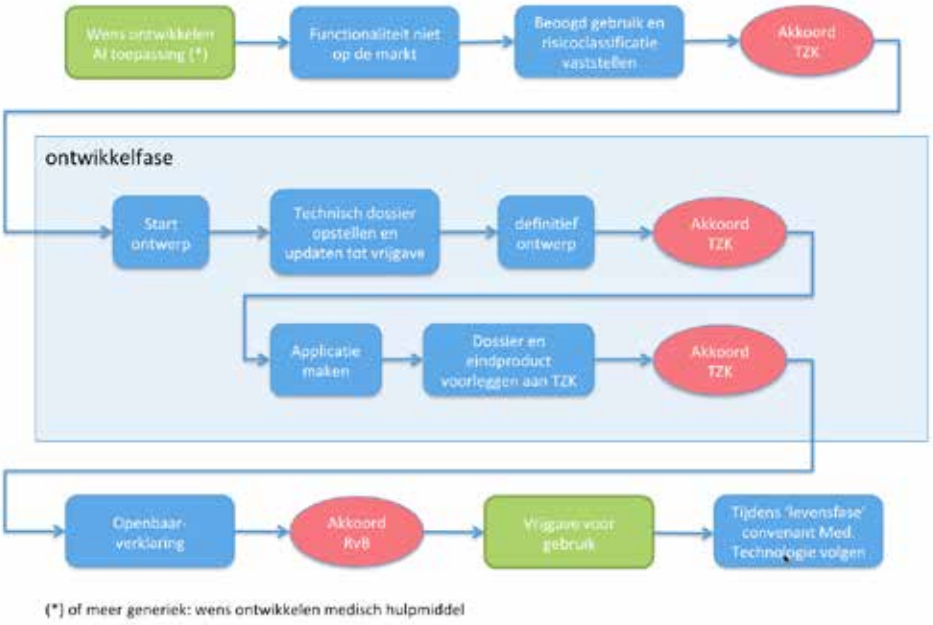
Een belangrijke stap na de ontwikkelfase van een nieuwe AI-tool is de praktische implementatie, zodat de tool ook gebruikt mag en kan worden in de klinische routine. Een zelfontwikkelde AI-applicatie valt onder de definitie van een medisch hulpmiddel. Derhalve is de MDR van toepassing, die formeel in mei 2021 in werking zal treden. De MDR vervangt daarmee de huidige Medical Device Directive (MDD). Het betreft een EU-verordening, gepubliceerd in mei 2017 en stelt ten doel de patiëntveiligheid in de EU te vergroten en ervoor te zorgen dat regelgeving aansluiting houdt bij de snelle evolutie van wetenschap en technologie op het gebied van medische hulpmiddelen. Het gevolg is dat regelgeving met de MDR strenger is geworden. Wanneer we specifiek kijken naar het zelf ontwikkelen van medische hulpmiddelen, in de vorm van hardware of software, dan stelt de MDR dat dit enkel toegestaan is voor ***eigen gebruik*** en onder een aantal voorwaarden, waaronder:

- er mag geen gelijkwaardig alternatief op de markt verkrijgbaar zijn
- er moet worden voldaan aan 'general safety and performance requirements'
- het ontwerp moet adequaat worden gedocumenteerd
- een kwaliteitssysteem dient aanwezig te zijn en klinische evaluaties uitgevoerd

Kort gezegd dient aan dezelfde eisen te worden voldaan zoals die bestaan voor een externe fabrikant, minus het aanbrengen van een CE-markering.



Figuur 4. Het gewicht (F-score) van diverse inputparameters (features) in het XGBoost model. CT-gebaseerde kalkscore, de summed difference score gebaseerd op de PET data, en de myocardiale bloodflow-metingen op basis van PET zijn belangrijk in de voorspelling op coronair lijden. Features als geslacht, divers medicijn gebruik en bloeddruk blijken minder relevant.



Figuur 5. Workflow implementatietraject zelfontwikkelde AI applicaties. TZK, terzake kundige (klinisch fysicus); RvB, Raad van Bestuur.

In Isala is een procedure opgesteld waarmee zelfontwikkelde medische hulpmiddelen, dus ook zelfontwikkelde AI-applicaties, kunnen worden ingezet in de praktijk. Hierbij moet worden voldaan aan de regelgeving volgens de MDR. Een belangrijke stap in deze procedure is het opstellen van een technisch dossier, waarin hierboven genoemde voorwaarden zijn opgenomen. Belangrijke zaken in dit technisch dossier, waar intussen een praktisch werkbaar sjabloon voor is ontwikkeld, worden 'automatisch' ingevuld door de manier waarop het onderzoek wordt bedreven. Omdat ons onderzoek translationeel van aard is, wordt gedurende het onderzoek het ontwerp vastgelegd en worden risico's besproken, waarmee we relatief eenvoudig invulling kunnen geven aan de verplichting een risicoanalyse uit te voeren. Daarnaast wordt de applicatie gevalideerd op 'unseen' data en wordt een gebruikershandleiding opgesteld in de vorm van een protocol.
De workflow die wordt gehanteerd is in figuur 5 in afgeslankte vorm weergegeven. Zoals te zien dient in verschillende fasen goedkeuring te worden gegeven door de terzake kundige (TZK) voor medische apparatuur van Isala (een klinisch fysicus). Aan het eind van het proces wordt door deze deskundige een advies gegeven aan de Raad van Bestuur die een definitieve goedkeuring dient te verstrekken. Tevens dient een openbaarverklaring te worden opgesteld zodat de ontwikkelde applicaties transparant zijn voor de buitenwereld, zoals ook bepaald in de MDR. Na vrijgave voor gebruik zijn de reguliere procedures ten aanzien van het convenant medische technologie uit 2016 van toepassing.

Hoewel de procedure op het eerste oog erg arbeidsintensief lijkt, is onze ervaring dat we met onze AI-applicaties relatief eenvoudig door de procedure gaan, mede dankzij het translationele karakter van ons onderzoek. Een groot nadeel van het zelf ontwikkelen van medische hulpmiddelen, specifiek AI-tools, is en blijft echter wel dat we deze enkel voor eigen gebruik mogen inzetten. Broncodes mogen wel gedeeld worden met derden, maar de applicatie zal door iedere instelling zelf vormgegeven en gevalideerd moeten worden conform eerder geschetste procedure alvorens het volgens de MDR regelgeving vrijgegeven kan worden voor de klinische praktijk.

Op dit moment denken wij verdere verbetering aan te kunnen brengen aan onze applicaties door een gebruikersvriendelijke user interface te ontwikkelen. Hiertoe zijn eerste contacten gelegd met de HBO-ICT opleiding van de hogeschool Windesheim waar studenten mogelijk ingezet kunnen worden voor het vormgeven van een professionele, gebruikersvriendelijke applicatie, bij voorkeur in een web-based omgeving, zodat het vanaf iedere werkplek te gebruiken is.

Conclusie

In dit artikel hebben we laten zien dat het zeer goed mogelijk is om binnen afzienbare tijd AI-applicaties te ontwikkelen en in de praktijk te implementeren. Voorwaarden voor succes zijn 1. het translationele karakter van de onderzoeksprojecten, 2. uitgebreide, gelabelde datasets én kennis en kunde op het gebied van AI en applicatieontwikkeling – het laatste is aanwezig op universiteiten en hogescholen, 3. validatie en interne procedures conform MDR en 4. een intensieve samenwerking tussen klinisch fysici, nucleair geneeskundigen en technisch geneeskundigen.

j.a.van.dalen@isala.nl ♦

Lymfedrainage scintigrafie voor radiotherapie planning

W.V. Vogel, MD, PhD[1,2]; M.L. Donswijk, MD[1]; A. Al-Mamgani, MD, PhD[2]; W.H. Schreuder, MD, DMD[3]
[1]Afdeling nucleaire geneeskunde, [2]Afdeling radiotherapie, [3]Afdeling hoofd-hals chirurgie, Antoni van Leeuwenhoek (AVL), Amsterdam.

Samenvatting

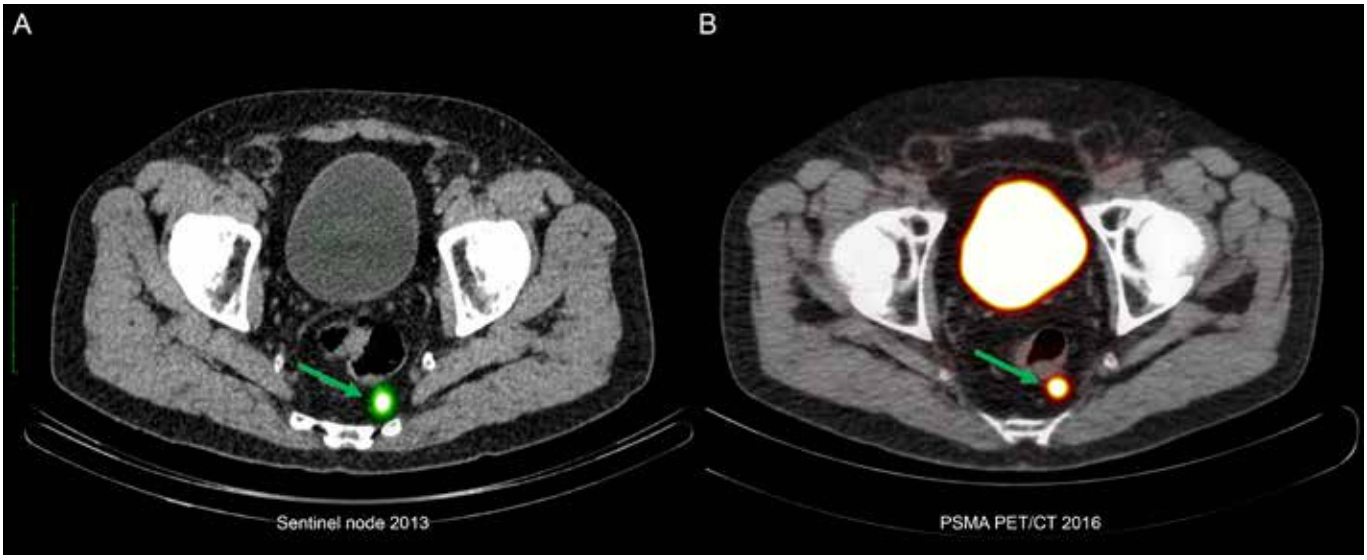
Bestralingen worden tegenwoordig standaard gericht op basis van anatomische beeldvorming, en daarnaast is er toenemend interesse om ook biologisch relevante informatie uit functionele beeldvorming bij het behandelplan te betrekken. Een bijzonder voorbeeld daarvan is het gebruik van lymfedrainage scintigrafie voor het optimaliseren van radiotherapievelden, om betere tumorcontrole of lagere toxiciteit te bereiken. Normaal gesproken wordt deze techniek toegepast om een schildwachtklier te identificeren en operatief te kunnen verwijderen ten behoeve van stadiëring. Maar ook zonder operatieve ingreep kan deze beeldvorming belangrijke extra informatie leveren. Dit artikel bespreekt het gebruik van lymfedrainage SPECT/CT om gebieden te identificeren die meer of juist minder risico hebben op de aanwezigheid van micrometastasen, en de impact daarvan op electieve bestralingsvelden bij de behandeling van prostaatcarcinoom en hoofd-hals carcinoom.

Introductie

De radiotherapeutische behandelingen zijn in de afgelopen decennia sterk verbeterd, voor een belangrijk deel door het gebruik van anatomische beeldvorming. Inmiddels heeft ook functionele beeldvorming steeds meer invloed op de patiëntselectie en doelgebieden voor bestralingen, zoals bijvoorbeeld PET/CT met FDG of PSMA. Een nieuwe ontwikkeling maakt dankbaar gebruik van een al gevestigde beeldvormende techniek, de lymfedrainage scintigrafie met SPECT/CT.

Voor deze toepassing is het belangrijk om te weten wat de rol is van "electieve" bestralingsvelden. De dosis en doelgebieden bij radiotherapie met curatieve intentie zijn eigenlijk sinds de jaren '60 nauwelijks veranderd. Standaard wordt een hoge dosis van rond de 70 Gray (Gy) gegeven op alle macroscopische tumorlocaties. Daarnaast wordt een lagere dosis van circa 50 Gy gegeven op gebieden waar geen macroscopische tumor zichtbaar is maar waar wel wordt aangenomen dat er risico bestaat op de aanwezigheid van micrometastasen in lymfeklieren. Dit laatste wordt ook wel electieve bestraling van kliervelden genoemd. Moderne beeldgestuurde radiotherapie heeft steeds kleinere velden nodig om de gekozen doelgebieden met zekerheid te dekken, en kan tegelijk de omliggende normale weefsels veel beter sparen. Voor de hoge dosis gebieden heeft dit al geleid tot een betere tumorcontrole, en ook tot minder toxiciteit waardoor minder uitval van patiënten en beperking van lange termijn bijwerkingen. Maar de electieve bestraling van kliervelden (dus zonder zichtbare tumor) blijft tot nu toe achter bij deze ontwikkelingen, en daar ligt een mooie kans voor functionele beeldvorming.

De klierregio's waar een primaire tumor naar zou kunnen uitzaaien worden vaak in hun geheel en beiderzijds electief bestraald, volgens een standaard template zonder individuele aanpassingen. Dit leidt tot relatief grote velden, waarin niet altijd tumor aanwezig is maar waardoor wel veel normale weefsels worden belast. En ondanks deze uitgebreide aanpak worden toch nog klierrecidieven gezien net buiten de templates, dus voor sommige patiënten zijn deze velden kennelijk zelfs nog te klein. Alles bij elkaar is er grote behoefte aan betere informatie welke klierregio's daadwerkelijk risico hebben op micrometastasen, om op basis hiervan de bestralingsvelden bij individuele patiënten te kunnen verkleinen of vergroten. Lymfedrainage scintigrafie kan hier het benodigde antwoord geven. Normaal gesproken wordt deze techniek toegepast om een schildwachtklier te identificeren, te lokaliseren en operatief te verwijderen voor histologische stadiëring. Maar ook zonder operatieve ingreep leveren de beelden belangrijke extra informatie; in dit geval het visualiseren van gebieden die wel of geen directe lymfedrainage tonen vanuit een primaire tumor. Dit kan bijdragen aan het identificeren van gebieden die meer of juist minder risico hebben op de aanwezigheid van micrometastasen. In anatomisch complexe regio's is de 3-dimensionale



Figuur 1. Voorbeeld prostaatcarcinoom. Patiënt onderging in 2013 een prostatectomie met schildwachtklierprocedure (A). Alle verwijderde klieren waren destijds schoon (pN0), echter één drainerende lymfeklier links pararectaal / presacraal (pijl) kon niet chirurgisch worden bereikt en bleef in situ. In 2016 ontstond een biochemisch recidief en werd een PSMA PET/CT scan gemaakt (B). Daarop werd een solitaire kliermetastase gezien op exact dezelfde plek als de bekende achtergebleven drainerende lymfeklier. Patiënt werd stereotactisch bestraald op deze klier, en is sindsdien in remissie. Dit illustreert de waarde van lymfedrainage scintigrafie om klinisch relevante lymfeklieren te detecteren, en het suggereert sterk de potentiële waarde van het direct electief meebestralen van dergelijke aberrant gelegen maar wel drainerende klieren.

informatie van SPECT/CT daarbij onontbeerlijk. Deze kennis kan vervolgens grote invloed hebben op radiotherapie planning, met name voor de electieve velden.

Prostaatkanker: grotere electieve velden

De standaardbehandeling voor prostaatcarcinoom met regionale kliermetastasen maar zonder aangetoonde afstandsmetastasen (N1M0) is altijd palliatieve hormoontherapie geweest. Er werd verondersteld dat de meerderheid van deze patiënten toch (gemiste) M1 ziekte had en dat een locoregionale behandeling derhalve niet zinvol zou zijn. Maar sinds de komst van PSMA PET/CT zijn N1 klieren veel eerder (kleiner) en betrouwbaarder te detecteren, en zijn afstandsmetastasen veel beter uit te sluiten. Daardoor is het vertrouwen gegroeid dat patiënten met stadium N1M0 op PSMA PET/CT toch een behandeling met curatieve intentie kunnen krijgen. Die behandeling bestaat dan uit hoge dosis bestralingen van de prostaat en alle zichtbare kliermetastasen, met electieve bestraling volgens een standaard template die alle regionale bekkenklieren omvat waarop de prostaat doorgaans draineert. Deze behandeling kan tegenwoordig (in combinatie met een periode van hormoontherapie) leiden tot lange ziektevrije overleving of mogelijk zelfs curatie. Vooral binnen het electieve klierveld worden maar zelden recidief kliermetastasen gezien (1).

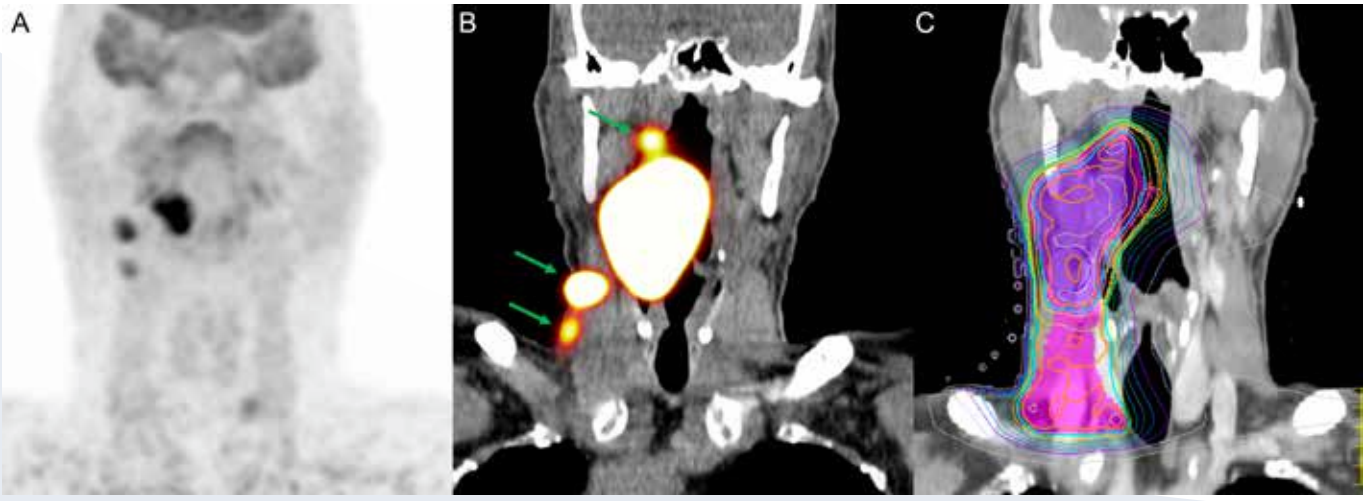
Toch worden met enige regelmaat later alsnog metastasen gevonden in klieren buiten de standaard bestraalde template. Denk bijvoorbeeld aan klieren pararectaal, presacraal, rond de aorta-bifurcatie, of in het obturator kanaal van het bekken. Het is niet mogelijk om al deze gebieden standaard mee te bestralen bij alle patiënten met N1 prostaatcarcinoom. Dat zou in de meeste gevallen overbehandeling betekenen, met onnodige toxiciteit bij een toch al lange en zware behandeling.

Met SPECT/CT is al vastgesteld dat lymfedrainage vanuit de prostaat sterk kan verschillen tussen patiënten, en dat ook drainage zichtbaar kan worden in klierregio's buiten de bestraalde template (2, 3). De gedachte is nu dat deze informatie kan helpen om bij individuele patiënten de specifieke regio's te identificeren waar een reëel extra risico bestaat op klieren met micrometastasen (figuur 1). Het is al aangetoond technisch haalbaar om electieve velden op basis hiervan aan te passen (4). Ook is al gedemonstreerd dat deze informatie gecombineerd kan worden met Choline PET/CT of PSMA PET/CT, om optimale detectie van macroscopische metastasen voor een hoge dosis te combineren met aanpassing van de omliggende electieve kliervelden (5). Er zijn inmiddels aanwijzingen dat deze aanpak veelbelovend is (6), maar is er nog geen prospectief onderzoek gedaan dat daadwerkelijk een verbeterde kans op curatie of langere

ziektevrije overleving heeft kunnen aantonen. Hier liggen mooie kansen voor onderzoek in de komende jaren.

Hoofd-hals kanker: kleinere electieve velden

Het onderzoek is al een stuk verder bij toepassing voor hoofd-hals tumoren. De lymfedrainage in het hoofd-halsgebied is complex en variabel. Bij grotere primaire tumoren of bij aanwezigheid van kliermetastasen is daarom het standaard beleid om alle regionale klieren in het hoofd-hals gebied beiderzijds mee te bestralen. Een verdere uitbreiding van deze grote electieve velden is niet mogelijk, want alle aanwezige klieren zitten er al in. Het probleem is hier dus juist andersom. Deze grote electieve velden op de hals geven forse toxiciteit, bij patiënten die het toch al zwaar hebben door de hoge dosis op het gebied van de primaire halstumor. Hierdoor verergeren niet alleen de korte termijn bijwerkingen zoals pijn en verslechterde intake, maar ontstaat ook meer kans op lange termijn toxiciteit zoals dysfagie, xerostomie, hypothyreoïdie of osteoradionecrose. Het zou voor patiënten enorm kunnen schelen als een deel van de kliervelden niet electief hoeft te worden bestraald. Het zou helemaal mooi zijn als we electieve bestraling van één volledige zijde van de hals kunnen sparen. Dit zou in veel gevallen de helft van stralingsgevoelige organen zoals de speekselklieren, larynx en schildklier buiten het veld houden, met niet alleen een beter verdraagbare behandeling maar ook een betere kwaliteit van leven daarna.
Het is van de schildwachtklier-procedure al bekend dat een deel van de patiënten niet alleen ipsilaterale lymfedrainage heeft, maar ook naar contralaterale klieren (7). Deze kans is wel aanmerkelijk lager naarmate een tumor verder naar lateraal ligt, dus uit de buurt van het waterscheidingsgebied rond de midline (8). Daarnaast kan lymfedrainage scintigrafie aangeven hoe de drainage verloopt bij een individuele patiënt (figuur 2). Als een lateraal gelegen tumor geen zichtbare drainage heeft naar de contralaterale hals, dan is de kans op het ontwikkelen van metastasen aan die zijde aannemelijk nog veel lager. Recent is de SUSPECT studie gepubliceerd, waarin werd aangetoond dat electieve bestraling van de contralaterale hals veilig kan worden weggelaten indien er geen lymfedrainage naar die zijde zichtbaar is bij scintigrafie met SPECT/CT (9). Deze aanpak met gepersonaliseerde gehalveerde electieve velden leidde niet tot meer klierrecidieven aan de gespaarde zijde. Wel was er significant minder dysfagie, minder noodzaak tot voeding via neus-maagsonde, minder late xerostomie, en een betere kwaliteit van leven. Dit concept wordt nu verder uitgewerkt en getest in de lopende SUSPECT-2 studie, waarbij verder wordt onderzocht of het indicatiegebied van deze strategie kan worden uitgebreid.



Figuur 2. Voorbeeld hoofd-hals carcinoom. Patiënt werd begin 2020 gediagnosticeerd met een tonsilcarcinoom met enkele kleine ipsilaterale kliermetastasen rechts, zoals zichtbaar op de FDG PET scan (A). In het kader van de SUSPECT studie werd een lymfedrainage scintigrafie met SPECT/CT gemaakt (B). Deze scan toont zoals verwacht drainage naar ipsilaterale lymfeklieren (pijlen), maar geen zichtbare drainage naar contralaterale klieren. Op basis daarvan werd de kans op het ontstaan van kliermetastasen links als zeer laag ingeschat, en werd afgezien van het electief meebestralen van deze zijde van de hals (C). Door de slechts halfzijdige bestraling werden veel normale weefsels aan de andere zijde gespaard. Patiënt is tot op heden vrij van tumor, ook links in de hals, en heeft een goede kwaliteit van leven.

Conclusie

Het afbeelden van lymfedrainage met SPECT/CT heeft ons al veel geleerd over metastaseringspatronen in series van patiënten met verschillende primaire tumoren, en wordt nu ook steeds meer gebruikt voor het personaliseren van radiotherapie. De voorbeelden illustreren dat dit kan helpen bij het vergroten of verkleinen van electieve bestralingsvelden, bij verschillende soorten tumoren. Lopend vervolgonderzoek zal dit hopelijk verder onderbouwen. Ongetwijfeld is er ook meerwaarde van deze mooie scantechniek te vinden voor andere behandelingen, zoals bijvoorbeeld betere selectie voor operatieve klierdissecties. De waarde van lymfedrainage scintigrafie kan waarschijnlijk nog verder toenemen als gebruik kan worden gemaakt van de hoge spatiele resolutie en sensitiviteit van PET/CT, bijvoorbeeld door lymfedrainage tracers te labelen met Gallium-68. Voor radiotherapie planning is operatieve lokalisatie met een probe immers niet nodig, en is juist de hoge sensitiviteit en betrouwbare kwantificatie van het PET-signaal potentieel van belang. Samengevat heeft lymfedrainage scintigrafie de potentie om een belangrijke pijler te worden van moderne *image-guided en personalized* radiotherapie, waar veel onderzoek naar wordt gedaan en met belangrijke nieuwe indicaties in het vooruitzicht.

w.vogel@nki.nl ♦

Referenties

1. Liskamp CP, Donswijk ML, van der Poel HG, Schaake EE, Vogel WV. Nodal recurrence patterns on PET/CT after RTOG-based nodal radiotherapy for prostate cancer. Clin Transl Radiat Oncol. 2020;22:9-14
2. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W, Bex A, van der Poel HG, Vogel WV, Sivro F, Hoefnagel CA, Horenblas S. Value of SPECT/CT for detection and anatomic localization of sentinel lymph nodes before laparoscopic sentinel node lymphadenectomy in prostate carcinoma. J Nucl Med. 2009;50:865-70
3. Michaud AV, Samain B, Ferrer L, Fleury V, Doré M, Colombié M, Dupuy C, Rio E, Guimas V, Rousseau T, Le Thiec M, Delpon G, Rousseau C, Supiot S. Haute Couture or Ready-to-Wear? Tailored Pelvic Radiotherapy for Prostate Cancer Based on Individualized Sentinel Lymph Node Detection. Cancers (Basel). 2020;12:944
4. Vees H, Dipasquale G, Nouet P, Zilli T, Cozzi L, Miralbell R. Pelvic Lymph Node Irradiation Including Pararectal Sentinel Nodes for Prostate Cancer Patients: Treatment Optimization Comparing Intensity Modulated X-rays, Volumetric Modulated Arc Therapy, and Intensity Modulated Proton Therapy. Technol Cancer Res Treat. 2015;14:181-9
5. Vees H, Steiner C, Dipasquale G, Chouiter A, Zilli T, Velazquez M, Namy S, Ratib O, Buchegger F, Miralbell R. Target volume definition in high-risk prostate cancer patients using sentinel node SPECT/CT and 18 F-choline PET/CT. Radiat Oncol. 2012;7:134
6. Müller AC, Eckert F, Paulsen F, Zips D, Stenzl A, Schilling D, Alber M, Bares R, Martus P, Weckermann D, Belka C, Ganswindt U. Nodal Clearance Rate and Long-Term Efficacy of Individualized Sentinel Node-Based Pelvic Intensity Modulated Radiation Therapy for High-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94:263-71
7. de Veij Mestdagh PD, Jonker MCJ, Vogel WV, Schreuder WH, Donswijk ML, Klop WMC, Al-Mamgani A. SPECT/CT-guided lymph drainage mapping for the planning of unilateral elective nodal irradiation in head and neck squamous cell carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275:2135-44
8. Al-Mamgani A, van Werkhoven E, Navran A, Karakullukcu B, Hamming-Vrieze O, Machiels M, van der Velden LA, Vogel WV, Klop WM. Contralateral regional recurrence after elective unilateral neck irradiation in oropharyngeal carcinoma: A literature-based critical review. Cancer Treat Rev. 2017;59:102-8
9. de Veij Mestdagh PD, Walraven I, Vogel WV, Schreuder WH, van Werkhoven E, Carbaat C, Donswijk ML, van den Brekel MWM, Al-Mamgani A. SPECT/CT-guided elective nodal irradiation for head and neck cancer is oncologically safe and less toxic: A potentially practice-changing approach. Radiother Oncol. 2020;147:56-63

De toegevoegde waarde van Klinisch Technologen voor de Nucleaire Geneeskunde

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD[1,2]; prof. K. Slump, PhD[2]; prof. J. Harlaar, PhD[3,4]; W. Grootjans, PhD[1]
[1]Afdeling Radiologie, Leids Universitair Medisch Centrum, [2]TechMed Center, Universiteit Twente, [3]Afdeling Biomechanical Engineering, Technische Universiteit Delft, [4]Afdeling Orthopedie, Erasmus MC, Rotterdam

Het bestaansrecht van de Klinisch Technoloog cq. Technisch Geneeskundige

Het politieke discours

De afgelopen jaren is er veel aandacht van de overheid voor technische innovaties in de gezondheidszorg. Zo bericht zij onder andere dat Nederland voorop loopt in het door ontwikkelen van medische technologie o.a. door de goede samenwerking tussen technische universiteiten, universitair medische centra en het bedrijfsleven (1). Een reeks aan verantwoordelijke ministers heeft in de afgelopen 10 jaar een warm pleidooi gehouden voor deze lijn. Een kleine greep uit hun uitlatingen hierover in het openbaar: Minister De Jonge zei onlangs: "Om de zorg ook op lange termijn betaalbaar en toegankelijk te houden, is het onontkoombaar dat we het anders gaan organiseren. 'Anders organiseren' betekent onder meer vol inzetten op preventie en maximaal gebruikmaken van technologie"(2). In een kamerbrief uit april 2019 schreef toenmalig minister Bruins dat hij "voor een meer proactieve en samenhangende benadering kiest van vraagstukken op het gebied van MedTech", waarvan hij bovendien vindt "dat die tot nu toe nog gefragmenteerd in verschillende programma's, akkoorden en actieplannen geadresseerd worden". Hij geeft aan een belangrijke rol weggelegd te zien voor de overheid om op alle stadia van de 'levenscyclus' van MedTech, acties te ondernemen. Hieruit volgend zal een actieplan uitgewerkt worden in de vorm van een "nationale agenda MedTech 2020-2024." Hij zei verder: "Eén ding is zeker: de gezondheidszorg zal hierdoor veranderen"(3). Ook zijn voorganger, minister Schippers investeerde in 2015 reeds in technische innovaties. Ze vond dat slimme innovaties nodig waren om de zorg beter te maken en tegelijkertijd betaalbaar te houden. Ze schreef: "Gezondheidszorg wordt goedkoper naarmate diagnostiek beter wordt"(4). En in 2008 schreef de toenmalige inspecteur-generaal hierover het volgende: "De gezondheidszorg wordt beter door de toepassing van nieuwe medische technologie maar is daar steeds afhankelijker van. De technologische ontwikkelingen gaan razendsnel. De kansen en risico's zijn nog niet met elkaar in balans"(5). Hieruit vloeide de behoefte voort aan meer technisch geneeskundigen c.q. klinische technologen. Zij vergemakkelijken de introductie van technologische vernieuwingen in de zorg op weg naar de gezondheidszorg van de toekomst.

De academische inbedding

Na de succesvolle introductie van de nieuwe studie Technische Geneeskunde aan de Universiteit Twente in Enschede (6), startte dan ook in 2014 aan de TU Delft, LUMC en ErasmusMC (7) eenzelfde studie, Klinische Technologie genaamd. De studie is aan beide universiteiten populair. Per jaar melden zich zo'n 850 eindexamenkandidaten voor de selectieprocedure, waarvan 250 kandidaten geplaatst kunnen worden. De studie kent een 3-jarige bachelor en een 3-jarige masterfase. In de masterfase kan gekozen worden voor een specialisatierichting in "Medical Imaging & Interventions" of in "Medical Sensing & Stimulation". Tijdens het master II en master III jaar lopen de studenten meerdere stages op klinische afdelingen en dragen zij bij aan researchprojecten van medisch technische aard. Deze klinische technologie studenten zijn zeer aantrekkelijk voor de nucleaire geneeskunde. Nucleaire geneeskunde is multidisciplinair van karakter en medisch-technisch van aard. Er wordt op een internistische manier gekeken naar ziekteprocessen, waarbij niet alleen pathofysiologische, biochemische en anatomische kennis van belang is, maar tevens spelen klinisch fysici, MBBers, radiochemici, analisten, ziekenhuisapothekers en ICT-deskundigen een grote rol bij de totstandkoming van de nucleair geneeskundige diagnostiek en therapieën. Tussen al deze medisch-technische disciplines is de klinisch technoloog de verbindende schakel. De klinisch technoloog heeft bij uitstek een opleiding gevolgd die de verschillende werelden verstaat en de nucleair geneeskunde kan daar enorm van profiteren. Klinisch technologen kunnen bijvoorbeeld vanuit de klinische vraag algoritmen op maat uitdenken en omzetten in programmatuur, ze kunnen vervolgens de effectiviteit ervan direct op de patiënt testen, om in enkele iteraties deze programmatuur en tools te valideren. Ze spreken net zo makkelijk met de patiënt, als dat zij computertaal lezen, of spreken in het jargon van

artsen en technici. Niet voor niets werd deze opleiding meerdere malen beloond met het predicaat "topopleiding van het jaar"(8).

Erkenning van het beroep klinisch technoloog

Het goede nieuws is dat vanaf 1 juli 2020 de klinisch technoloog, definitief is opgenomen als artikel-3 beroep in de wet BIG (9). De klinisch technoloog is daarmee een wettelijk erkend zorgprofessional en een beschermde titel. De klinisch technoloog is wettelijk bevoegd tot het zelfstandig indiceren, delegeren en verrichten van voorbehouden handelingen (heelkundige handelingen, katheterisaties, injecties, puncties, handelingen met ioniserende straling). Naast deze vijf voorbehouden handelingen mag de klinisch technoloog risicovolle handelingen uitvoeren. Ook kunnen andere voorbehouden handelingen uitgevoerd worden onder de opdrachtregeling. Hierbij geldt uiteraard steeds dat de klinisch technoloog, net als de arts, bekwaam dient te zijn voor het uitvoeren van de handelingen. De klinisch technoloog is momenteel nog niet bevoegd tot het voorschrijven van medicatie en zelfstandig indiceren van de overige voorbehouden handelingen. Onder de wettelijke deskundigheid van de klinisch technoloog valt: het optimaliseren van bestaande technisch medische handelingen, het ontwerpen en ontwikkelen van nieuwe diagnostische methoden en therapieën met behulp van technologie én het verrichten van complexe technisch medische handelingen binnen het technisch medische deelgebied van de geneeskunst waarin de klinisch technoloog is opgeleid. De Nederlandse Vereniging voor Technische Geneeskunde (NVvTG) voert een kwaliteitsregister ter bevordering en bewaking van de kwaliteit van het beroep (10). Het kwaliteitsregister maakt de kwaliteit van de beroepsuitoefening van klinische technologie transparant en toetsbaar. Geregistreerde klinisch technologen bewijzen op deze manier dat zij actief zijn (geweest) en investeren in het verwerven en onderhouden van kennis en vaardigheden die van belang zijn voor de kwaliteit van de beroepsuitoefening.

Figuur 1. Alina van de Burgt, klinisch technoloog, is verantwoordelijk voor de implementatie van nieuwe technieken in de kliniek op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Alrijne Ziekenhuis te Leiderdorp. Ze houdt zich bezig met het introduceren van nieuwe tracers in de kliniek, wetenschappelijk onderzoek en het optimaliseren van PET-CT beeldvorming (waaronder myocardperfusie onderzoek met ^{82}Rb PET/CT zoals te zien op deze foto). Ze werkt samen met verschillende medisch specialisten, MBB-ers en klinisch fysici. Daarnaast werkt ze nauw samen met fabrikanten en universitair medische centra.

Klinisch Technologisch onderzoek binnen de nucleaire geneeskunde

De ontwikkelingen in de moleculaire biologie en *precision medicine* zijn richtingbepalend voor de geneeskunde en dus ook voor de nucleaire geneeskunde. Het proces van het ontrafelen van de moleculaire basis van ziekte roept op haar beurt weer nieuwe vragen op. Om deze vragen te kunnen beantwoorden is beeldvorming nodig. Voor de specifieke eisen die daarbij gesteld worden aan beeldvorming is technologische innovatie noodzakelijk. Het grote voordeel van moleculaire beeldvorming met radionucliden is dat biologische processen in vivo gekarakteriseerd en gekwantificeerd kunnen worden op moleculair niveau, zonder deze processen te verstoren. Op deze manier kan op een non-invasieve manier een *whole body image* verkregen worden, die te herhalen is op meerdere momenten in de tijd. Door de introductie van *personalized medicine* is het primaire focus van de beeldvorming verplaatst van detectie en diagnose naar karakterisering van het biologisch gedrag of de agressiviteit van ziekte (prognose), voorspellen van de respons op therapie (predictie), en het meten van het behandeleffect (respons). Er is een daadwerkelijke transitie in imaging gaande van anatomisch naar moleculair. Klinisch technologen bieden in deze transitie meerwaarde op allerlei terreinen.

Meerdere master II, master III en PhD projecten werden inmiddels verricht op het gebied van optimalisering

en validering van kwantitatieve PET en SPECT technieken toegepast op zowel bestaande tracers als ten behoeve van de ontwikkeling van nieuwe kwantitatieve *imaging biomarkers*. Absolute kwantificatie methoden in de preklinische setting werden ontwikkeld t.b.v. *small-animal* PET, kwantificatie t.b.v. de bepaling van de mate en heterogeniteit van *target* expressie in patiënten werd bestudeerd en kwantificatie t.b.v. therapie response monitoring was onderwerp van onderzoek (11-45). Hierbij werden niet alleen oncologische therapieën geëvalueerd (zoals chemotherapie, *targeted therapy*, immunotherapie, radiotherapie, radionuclidentherapie), maar ook anti-ischemische therapieën bij coronairlijden (46-52) (figuur 1). Er werd gekeken naar het effect op verschillende processen zoals metabolisme, proliferatie, angiogenese, perfusie en hypoxie. Tevens werden combinaties van parameters in multimodale setting bestudeerd: *multiparametric mapping* genaamd. Men was bijvoorbeeld geïnteresseerd in de combinatie van PET met DCE-MRI en/of DWI-MRI en ook in de klinische toepassingen van PET/MRI in het algemeen (53-58). In oncologische projecten waren niet alleen de tumoren zelf het onderwerp van interesse maar ook het micromilieu van tumoren werd geanalyseerd. En bij kwantitatieve studies was men zowel geïnteresseerd in de mate van target expressie, de mate van activiteit van een biologisch proces, alsook in de omvang van het gebied van interesse. Derhalve was niet alleen verbetering in kwantificatie in de mate van uptake het onderwerp van onderzoek, maar vonden ook verbeteringen in volume bepalingen met verschillende technieken plaats.

Voorts waren er een aantal master II, master III en PhD projecten op het gebied van *artificial intelligence* en

Figuur 2. Linda de Wit - van de Veen, sinds 2012 werkzaam eerst als postdoc, en vervolgens als klinisch technoloog bij de afdeling nucleaire geneeskunde van het Antoni van Leeuwenhoek. Ze is verantwoordelijk voor de klinische implementatie en optimalisatie van (nieuwe) camerasystemen op de afdeling. Daarnaast coördineert ze diverse wetenschappelijke projecten op de afdeling. Haar eigen wetenschap focust zich op Immuno-PET en dosimetrie bij nucleaire therapieën. Binnen de kliniek doet ze de radioembolisatie procedures, waarbij ze zowel de verslaglegging, toedieningen als de dosimetrie zelfstandig uitvoert. Bron foto: https://www.pallasreactor.com/media/pallas-in-beeld-editie-3/.

radiomics (59-64). Er blijkt behoefte aan tools om automatisch te kunnen segmenteren en kwantificeren. De accuratesse en stabiliteit van *radiomic features* in multimodale setting werd bestudeerd aan de hand van fantoom studies. Verder werden statische, parametrische en dynamische ^{18}F-FDG PET radiomics bestudeerd in een populatie van longkankerpatiënten. Aangezien dit onderwerp momenteel helemaal hot is, verwachten wij hier in de directe toekomst meer van te zien. We zien aanmeldingen van nieuwe multidisciplinaire master III onderzoekslijnen, waarbij men op zoek is naar predictiemodellen waarvoor meerdere parameters worden gecombineerd. Hierbij moet men denken aan imaging parameters, lab bepalingen, histopathologische-, genetische-, klinische parameters etc. Verder is er veel oog voor ontwikkeling, evaluatie en bestudering van de klinische impact van nieuwe technieken maar ook zijn er innovaties aan bestaande apparatuur (65-89). Functionele MRI/MRS en beeldvorming met radionucliden zijn op dit moment de enige imaging modaliteiten die op een unieke gedetailleerde zeer sensitieve manier kwantitatieve informatie kunnen genereren van moleculaire processen in picomolaire concentraties, zonder daarbij het biologisch proces te verstoren. Bij de technische innovatie van apparatuur is er derhalve een nimmer verminderende behoefte aan verbetering van de sensitiviteit (met behoud van specificiteit) en temporele resolutie van systemen en de verbetering van kwantitatieve accuratesse. Met name doordat steeds meer specifieke targets *geimaged* worden, moet men rekening houden met lage concentraties van tracerbinding aan het target en dus een laag output signaal. Telkens denken we dat de verbetering aan detectoren zijn grens bereikt heeft, maar dan is er even zo vaak een nieuwe vinding. Ook op het gebied van tomograaf design en beeldreconstructie methoden blijkt nog steeds winst te behalen (figuur

Figuur 3. Daphne Huizing is klinisch technoloog met een focus op radionuclide therapie in het Antoni van Leeuwenhoek. Ze is betrokken bij de klinische introductie, optimalisatie en onderzoek rondom radionuclide therapieën, zoals ^{177}Lutetium-gelabelede peptiden en radioembolisatie (SIRT). Hierbij werkt ze aan zowel imaging als klinische protocollen in nauwe samenwerking met diverse medisch specialisten, MBB-ers, technisch geneeskundigen en klinisch fysici. Daarnaast houdt ze zich bezig met de klinische uitvoering van de therapieën, zoals poligesprekken, toedieningen, dosisberekeningen en verslaglegging van de posttherapiescans.

2). Daarnaast is men voortdurend op zoek naar de combinatie van moleculaire en functionele informatie en optimale anatomische informatie. Verder is er behoefte aan real time informatie, bijvoorbeeld tijdens operaties in hybride OK's. Hiervoor is er behoefte aan *"portable systems"*. Er werden derhalve meerdere projecten op dit gebied uitgevoerd, betreffende digitale PET, kwantitatieve SPECT, interventionele nucleaire geneeskunde en *image guided surgery*. Het onderzoek vond niet alleen op de scanners plaats, maar ook op de interventiekamer en op de operatiekamer werd onderzoek verricht met *portable devices* (90-108).

Bij de introductie van nieuwe technieken en met name ook van nieuwe hybride technieken, introduceren we regelmatig nieuwe artefacten. Maar ook bij bestaande technieken is behoefte aan een nog betere beeldkwaliteit, zonder de storende effecten van bijvoorbeeld metaalartefacten. Verder valt er nog veel te winnen op het gebied van mismatch tussen PET en CT of PET en MRI. Er werden derhalve door studenten klinische technologie meerdere onderzoeksprojecten uitgevoerd op het gebied van bewegingscorrectie: bewegingscorrectie t.g.v. de ademhaling, de hartslag en t.g.v. bulkbeweging tijdens het vervaardigen van de scans (109-119).

Verder is in de projecten van klinisch technologen aandacht voor de toenemende zorgen over de hoeveelheid aan stralingsbelasting die een patiënt gedurende zijn leven ontvangt ten gevolge van diagnostiek (120-128). Met name bij cardiovasculaire aandoeningen en kanker wordt heel veel beeldvorming gedaan. Zeker nu deze ziekten in veel gevallen tot de chronische aandoeningen zijn gaan behoren moeten we zorgvuldigere afwegingen

maken bij het toepassen van imaging. In geval van gelijke geschiktheid moeten we de keuze gaan maken voor echografie, MRI en *optical imaging*. Als die gelijke geschiktheid niet het geval is dan moeten we streven naar de laagste dosis van het radiofarmacon met behoud van beeldkwaliteit bij acceptabele scantijden. Verder moet de CT stralingscomponent zo laag als mogelijk gehouden worden, dat kan o.a. met iteratieve CT reconstructie. En bij SPECT moet steeds een zorgvuldige afweging gemaakt worden of CT een toegevoegde waarde heeft. Alternatieve reconstructie methoden kunnen attenuatiecorrectie uitvoeren zonder de CT, zoals Time-of-flight MLAA reconstructie, dat is beeldreconstructie met 2 onbekenden (attenuatie en activiteitsdistributie).

In de nucleaire geneeskunde is er momenteel een groei te zien in het aantal beloftevolle nieuwe theranostics, waarbij diverse tracers die voor diagnostiek gebruikt kunnen worden, ook gelabeld zouden kunnen worden met een radionuclide voor therapie (figuur 3). Voorafgaand aan therapie kan men met het diagnostische radionuclide dosimetrie bedrijven, waardoor een betrouwbare schatting gedaan kan worden van de benodigde dosis *(pre-treatment dosimetry)*. Direct na therapie kan imaging de dosis berekenen die het te behandelen weefsel daadwerkelijk bereikt heeft *(post-treatment dosimetry)*. Men noemt dit ook wel *personalized dosimetry*. Dit onderwerp is interessant omdat op die manier een dosis-respons relatie berekend zou kunnen worden. Met het groeiend aantal theranostics is er een groeiende behoefte om het radiatie effect op microscopisch niveau te kunnen kwantificeren, zogenaamde *microdosimetry*. Dit is ook nadrukkelijk te zien aan het aantal klinisch technologische projecten op het gebied van dosimetrie (129-136).

Figuur 4. Pim Hendriks is klinisch technoloog en promovendus op de afdeling Radiologie van het LUMC. Hij doet onderzoek naar de niet-chirurgische behandeling van *early stage* hepatocellulair carcinoom. Deze foto is gemaakt tijdens de eerste toediening van Ho-166 QuiremSpheres radioembolisatie in het LUMC. Deze behandeling werd gedaan in het kader van de HORA EST HCC studie, waarin de radioembolisate adjuvant wordt toegediend na ablatie van een hepatocellulair carcinoom.

Op basis van moleculaire beeldvorming kan radiotherapieplanning mogelijk nauwkeuriger uitgevoerd worden, waardoor radioresistente delen van de tumor een hogere dosis krijgen, terwijl gezonde weefsels zoveel mogelijk gespaard worden. Dit alles zal moeten leiden tot een betere lokale controle, een vermindering van de toxiciteit en een verlenging van de overleving. Op basis van imaging kan besloten worden dosis escalatie toe te passen waar nodig en besparend te werk te gaan indien agressief ingrijpen overbodig is. Dit helpt negatieve lange termijn effecten te verminderen. Met name met de introductie van protonentherapie is er nog meer aandacht ontstaan voor het sparen van normaal weefsel. We gaan richting *risk adapted and response adapted protocols*. Dat PET de laatste jaren steeds meer ingezet wordt voor multimodale radiotherapieplanning was duidelijk te zien in de onderwerpen van klinisch technologische onderzoeksprojecten (137-143).

Inbedding van de klinische technologie in de klinische praktijk van de radiologie en nucleaire geneeskunde

Klinisch technologen die momenteel binnen de gezondheidszorg werkzaam zijn bestrijken een breed palet aan verschillende functies. Zij zijn zowel betrokken bij het leveren van directe klinische zorg, als bij het onderwijs, de continue update c.q. doorontwikkeling van het curriculum klinische technologie, als bij wetenschappelijke ontwikkeling en implementaties van nieuwe technologische toepassingen. Naast

nieuwe technologie wordt er ook naar bestaande technologie en processen gekeken om de huidige zorg te optimaliseren en efficiënter te maken. In dit opzicht dragen klinisch technologen bij aan het vergroten van de waarde van de zorg. Waardetoevoeging wordt door de klinisch technologen bereikt door zowel patiëntuitkomst als kostenaspect te optimaliseren.

Essentieel voor het blijvende succes van de klinisch technoloog is inbedding in het huidige zorg systeem. Momenteel wordt dit deels gedaan door klinisch technologen op te leiden tot superspecialist binnen een specifiek deelvakgebied aan de hand van klinische fellowships (144). Het opleidingstraject van een klinisch technologische fellow heeft een duur van 2 jaar en wordt uitgevoerd aan de hand van een vooropgesteld individueel opleidingsplan. Na deze 2-jarige opleiding zal de klinisch technoloog zich registeren als klinisch technologisch specialist in het kwaliteitsregister van de beroepsgroep. De laatste jaren zijn verschillende fellowships gestart en hebben de eerste klinisch technologen dit traject inmiddels afgerond. Inmiddels zijn er dan ook klinisch technologisch specialisten op het gebied van radiotherapieplanning, optimalisatie van de inzet van state-of-the-art beademingstechnieken, het printen van patiënt specifieke implantaten in combinatie met 3D print technieken. Deze klinisch technologisch specialisten hebben in zowel academische als perifere ziekenhuizen een vaste aanstelling en dragen structureel bij aan het verbeteren van de gezondheidszorg. Ook binnen de beeldvormende vakgebieden zijn er fellows klinische technologie van start gegaan waarvan enkelen inmiddels succesvol gebrevetteerd zijn. Zo zijn er klinisch technologisch specialisten op het gebied van lokale behandeling van prostaatkanker met ablatietechnieken en gaat er een klinisch fellow van start die zich toelegt op de optimalisatie van oncologische beeldgeleide interventies (figuur 4). De klinisch technologisch specialisten vullen binnen deze functies een belangrijke niche waar zij op zoek gaan naar technologische oplossingen voor klinische problemen en deze tevens proberen te implementeren in de klinische routine. In deze setting maken zij integraal deel uit van het behandelteam, waar hun specifieke expertise bijdraagt aan de klinische besluitvorming en technische uitvoering van de behandeling. Op deze wijze wordt gewaarborgd dat nieuwe technologie op een veilige, toetsbare en effectieve wijze ingezet kan worden. Daarnaast kan de klinisch technologisch specialist zorgen voor overdracht van deze specifieke kennis naar vakgenoten en andere disciplines.
Zoals hierboven reeds genoemd is naast gebruik en veilige implementatie van nieuwe technologie de klinisch technoloog verantwoordelijk voor het toevoegen van waarde aan de zorg. Dit heeft geresulteerd in het feit dat klinisch technologen niet alleen gespecialiseerde klinische vraagstukken beantwoorden, maar ook gericht zijn op bedrijfsvoering en managementtaken binnen afdelingen. De klinisch technologen binnen deze functies richten zich op vragen of bepaalde werkprocessen binnen een afdeling niet anders of effectiever ingericht kunnen worden. Daarnaast buigen zij zich over het vraagstuk of bepaalde technologieën weldegelijk aangekocht of doorontwikkeld moeten worden door in samenwerking met andere disciplines en bedrijven hiervoor economische modellen en simulaties te maken. De resulterende business cases kunnen dan door het management gebruikt worden om werkprocessen op haar eigen afdeling beter te sturen en betere besluitvorming rondom de inzet van nieuwe technologie te maken.

Hoewel vraagstukken met betrekking tot gezondheidseconomie en management niet direct tot het portfolio van de klinisch technoloog behoren, zijn enkele klinisch technologen wel gespecialiseerd in dergelijke onderwerpen. Zo zijn enkele klinisch technologen in staat geweest om door middel van additionele cursussen en opleidingen zich verder te specialiseren in het systematisch analyseren van nieuwe technologieën en de verwachtte effectiviteit hiervan. Op deze wijze kunnen zij bijdragen aan de evaluatie, optimalisatie en adequate besluitvorming in de zorg. Een van de voorbeelden van een dergelijke zorgoptimalisatie vindt plaats op de afdeling radiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum. Recentelijk is hier een klinische beeldbewerkingsgroep, genaamd de *imaging services group*, onder leiding van een klinisch technoloog opgericht. Deze groep heeft als doel om met behulp van gespecialiseerde laboranten de radiologische workflow efficiënter te maken en op gestandaardiseerde wijze kwantitatieve informatie door middel van beeldbewerkingen aan de radioloog te leveren. Daarnaast houdt deze groep zich bezig met het bewerkstelligen van taakdifferentiatie, waarbij laboranten gespecialiseerde taken van radiologen en nucleair geneeskundigen overnemen.
Dit resulteert in effectievere werkprocessen met een meer gestandaardiseerde verslaglegging. Daarnaast richt de groep zich op ontwikkeling en implementatie van nieuwe technologie, waaronder automatisering van beeldbewerking en beoordeling met kunstmatige intelligentie toepassingen. Dit klimaat van continue ontwikkeling, implementatie en evaluatie wordt gecreëerd door

vruchtbare samenwerkingen met onderzoeksgroepen, ziekenhuizen en industriële partners en is een voorbeeld van een ultieme schakelfunctie die uitstekend past bij een klinisch technoloog.

Deze voorbeelden laten zien dat de klinisch technoloog langzamerhand zijn positie binnen het gezondheidsstelsel heeft weten te vinden. Deze divers opgeleide groep van specialisten zijn hard aan het werk om nieuwe technologie te implementeren en effectief te gebruiken. Hoewel inbedding van deze nieuwe beroepsgroep nog niet systematisch in de gezondheidszorg plaatsvindt, hebben de eerste klinisch technologen al relevante posities weten te bezetten.

l.f.de_geus-oei@lumc.nl ♦

Referenties

1. https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/medische-hulpmiddelen/innovatie-in-medische-hulpmiddelen
2. https://www.ictmagazine.nl/de-jonge-health-valley-maximaal-gebruik-technologie/
3. https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2019Z08785&did=2019D17874
4. https://www.nu.nl/gezondheid/4138807/half-miljard-euro-innovaties-in-zorg.html
5. IGZ (2008). Staat van de Gezondheidszorg 2008: Risico's van medische technologie onderschat.
6. https://www.utwente.nl/onderwijs/bachelor/opleidingen/technische-geneeskunde/
7. https://www.tudelft.nl/onderwijs/opleidingen/bachelors/kt/bsc-klinische-technologie/
8. https://www.utwente.nl/nieuws/2020/10/812131/goudenplak-voor-zes-ut-opleidingen
9. https://www.bigregister.nl/actueel/nieuws/2020/03/18/klinisch-technoloog-nieuw-big-beroep
10. https://www.nvvtg.nl/kwaliteitsregister/
11. Small-voxel reconstructions significantly influence SUVs in PET imaging. Koopman D, Jager PL, van Dalen JA. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:1751-2
12. Koopman D, van Osch JA, Jager PL, Tenbergen CJ, Knollema S, Slump CH, van Dalen JA. Technical note: how to determine the FDG activity for tumour PET imaging that satisfies European guidelines. EJNMMI Phys. 2016;3:22
13. Huizing DMV, Koopman D, van Dalen JA, Gotthardt M, Boellaard R, Sera T, Sinaasappel M, Stokkel MPM, de Wit-van der Veen Multicentre quantitative 68Ga PET/CT performance harmonisation. BJ.EJNMMI Phys. 2019;6:19
14. van Dijk JD, Jager PL, van Dalen. The next step in standardizing SPECT myocardial perfusion imaging. JA.J Nucl Cardiol. 2019 Apr 10, online ahead of print
15. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Zwaagstra O, Codée-van der Schilden K, Vegt E, Vogel WV. Preclinical imaging characteristics and quantification of Platinum-195m SPECT.. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:1347-54
16. Olde Heuvel J, de Wit-van der Veen BJ, Donswijk ML, Slump CH, Stokkel MPM. Day-to-day variability of [68Ga]Ga-PSMA-11 accumulation in primary prostate cancer: effects on tracer uptake and visual interpretation. EJNMMI Res. 2020;10:132
17. Aalbersberg EA, Geluk-Jonker MM, Young-Mylvaganan T, de Wit-van der Veen LJ, Stokkel MPM. A Practical Guide for the Production and PET/CT Imaging of 68Ga-DOTATATE for Neuroendocrine Tumors in Daily Clinical Practice. J Vis Exp. 2019;146
18. Aalbersberg EA, Huizing DMV, Walraven I, de Wit-van der Veen BJ, Kulkarni HR, Singh A, Stokkel MPM, Baum RP. Parameters to Predict Progression-Free and Overall Survival After Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Multivariate Analysis in 782 Patients. J Nucl Med. 2019;60:1259-65
19. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Versleijen MWJ, Saveur LJ, Valk GD, Tesselaar MET, Stokkel MPM. Influence of lanreotide on uptake of 68Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumours: a prospective intra-patient evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:696-703
20. van Brummelen EMJ, Huisman MC, de Wit-van der Veen LJ, Nayak TK, Stokkel MPM, Mulder ER, Hoekstra OS, Vugts DJ, Van Dongen GAMS, Verheul HM, Evers S, Tessier JJL, Saro J, Schellens JHM, Menke-van der Houven van Oordt CW.Oncotarget.89Zr-labeled CEA-targeted IL-2 variant immunocytokine in patients with solid tumors: CEA-mediated tumor accumulation and role of IL-2 receptor-binding. 2018;9):24737-49
21. Samim M, Prevoo W, de Wit-van der Veen BJ, et al. 18F-FDG PET as novel imaging biomarker for disease progression after ablation therapy in colorectal liver metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Jul;44(7):1165-75
22. Siepel FJ, Dalen I, Grüner R, et al. Loss of Dopamine Transporter Binding and Clinical Symptoms in Dementia With Lewy Bodies. Mov Disord. 2016 Jan;31(1):118-25
23. Siepel FJ, Brønnick KS, Booij J, et al. Cognitive executive impairment and dopaminergic deficits in de novo Parkinson's disease. Mov Disord. 2014 Dec;29(14):1802-8
24. Lebedev AV, Westman E, Simmons A, et al. Large-scale resting state network correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease and related dopaminergic deficits. Front Syst Neurosci. 2014 Apr 3;8:45
25. Siepel FJ, Rongve A, Buter TC, et al. (123I)FP-CIT SPECT in suspected

dementia with Lewy bodies: a longitudinal case study. BMJ Open. 2013 Apr 8;3(4):e002642
26. Auning E, Rongve A, Fladby T, et al. Early and presenting symptoms of dementia with lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32(3):202-8
27. Huizing DMV, Sinaasappel M, Dekker MC, et al. 177Lutetium SPECT/CT: Evaluation of collimator, photopeak and scatter correction. J Appl Clin Med Phys. 2020 Sep;21(9):272-7
28. Huizing DMV, Aalbersberg EA, Versleijen MWJ, et al. Early response assessment and prediction of overall survival after peptide receptor radionuclide therapy. Cancer Imaging. 2020 Aug 10;20(1):57
29. Gotthardt M, Eizirik DL, Aanstoot HJ, et al. Detection and quantification of beta cells by PET imaging: why clinical implementation has never been closer. Diabetologia. 2018 Dec;61(12):2516-9
30. Imaging angiogenesis in patients with head and neck squamous cell carcinomas by [68Ga]Ga-DOTA-E-[c(RGDfK)]2 PET/CT. Lobeek D, Rijpkema M, Terry SYA, Molkenboer-Kuenen JDM, Joosten L, van Genugten EAJ, van Engen-van Grunsven ACH, Kaanders JHAM, Pegge SAH, Boerman OC, Weijs WLJ, Merkx MAW, van Herpen CML, Takes RP, Aarntzen EHJG, Oyen WJG.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Oct;47(11):2647-55
31. Lobeek D, Bouwman FCM, Aarntzen EHJG, et al. A Clinical Feasibility Study to Image Angiogenesis in Patients with Arteriovenous Malformations Using 68Ga-RGD PET/CT. Nucl Med. 2020 Feb;61(2):270-5
32. Kolk S, Klawer E, Visser E, et al. Symmetry and spatial distribution of muscle glucose uptake in the lower limbs during walking measured using FDG-PET. PLoS One. 2019 Apr 29;14(4):e0215276
33. Lobeek D, Franssen GM, Ma MT, et al. In Vivo Characterization of 4 68Ga-Labeled Multimeric RGD Peptides to Image αvβ3 Integrin Expression in 2 Human Tumor Xenograft Mouse Models. Nucl Med. 2018 Aug;59(8):1296-1301
34. Willemsen AECAB, de Geus-Oei LF, de Boer M, et al. Everolimus Exposure and Early Metabolic Response as Predictors of Treatment Outcomes in Breast Cancer Patients Treated with Everolimus and Exemestane. Target Oncol. 2018 Oct;13(5):641-8
35. Vlenterie M, Oyen WJ, Steeghs N, et al. Early Metabolic Response as a Predictor of Treatment Outcome in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas. Anticancer Res. 2019 Mar;39(3):1309-16
36. Grootjans W, de Geus-Oei LF, Troost EG, et al. PET in the management of locally advanced and metastatic NSCLC.Nat Rev Clin Oncol. 2015 Jul;12(7):395-407
37. Brom M, Woliner-van der Weg W, Joosten L, et al. Diabetologia. 2014 May;57(5):950-9
38. Tixier F, Vriens D, Cheze-Le Rest C, et al. Comparison of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization Between Static and Parametric 18F-FDG PET Images in Non-Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med. 2016 Jul;57(7):1033-9
39. Vriens D, Disselhorst JA, Oyen WJ, et al. Quantitative assessment of heterogeneity in tumor metabolism using FDG-PET. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Apr 1;82(5):e725-31
40. Disselhorst JA, Vriens D, de Geus-Oei LF, et al. Shortened dynamic (18)F-FDG PET. J Nucl Med. 2011 Aug;52(8):1330
41. Katiyar P, Divine MR, Kohlhofer U, et al. Spectral Clustering Predicts Tumor Tissue Heterogeneity Using Dynamic 18F-FDG PET: A Complement to the Standard Compartmental Modeling Approach. J Nucl Med. 2017 Apr;58(4):651-7
42. Schoffelen R, van der Graaf WT, Sharkey RM, et al. Pretargeted immuno-PET of CEA-expressing intraperitoneal human colonic tumor xenografts: a new sensitive detection method. EJNMMI Res. 2012 Jan 27;2:5
43. Arens AI, Troost EG, Hoeben BA, et al. Semiautomatic methods for segmentation of the proliferative tumour volume on sequential FLT PET/CT images in head and neck carcinomas and their relation to clinical outcome. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 May;41(5):915-24
44. Klaassen R, Bennink RJ, van Tienhoven G, et al. Feasibility and repeatability of PET with the hypoxia tracer [(18)F]HX4 in oesophageal and pancreatic cancer. Radiother Oncol. 2015 Jul;116(1):94-9
45. Liu D, Steins A, Klaassen R, et al. Soluble Compounds Released by Hypoxic Stroma Confer Invasive Properties to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Biomedicines. 2020 Oct 22;8(11):E444
46. van Dijk JD, Dotinga M, Jager PL, et al. Body weight-dependent Rubidium-82 activity results in constant image quality in myocardial perfusion imaging with PET. J Nucl Cardiol. 2019 Sep 4
47. Koenders SS, van Dijk JD, Jager PL, et al. Impact of regadenoson-induced myocardial creep on dynamic Rubidium-82 PET myocardial blood flow quantification. J Nucl Cardiol. 2019 Jun;26(3):719-28
48. Koenders SS, van Dijk JD, Jager PL, et al. How to detect and correct myocardial creep in myocardial perfusion imaging using Rubidium-82 PET? J Nucl Cardiol. 2019 Jun;26(3):729-34
49. Koenders SS, van Dalen JA, van Dijk JD. The next step in improving (semi-)quantitative MPI PET. J Nucl Cardiol. 2020 Sep
50. van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, et al. No need for frame-wise attenuation correction in dynamic Rubidium-82 PET for myocardial blood flow quantification. J Nucl Cardiol. 2019 Jun;26(3):738-45
51. van der Veen L, Scholte A, Stok-

kel M. Mathematical methods to determine quantitative parameters of myocardial 123I-MIBG studies: a review of the literature. Nucl Med Commun. 2010 Jul;31(7):617-28
52. van Dijk JD, Jager PL, van Osch JA, et al. Variation in Maximum Counting Rates During Myocardial Blood Flow Quantification Using 82Rb PET. J Nucl Med. 2017;58:518-9
53. van Dijk JD, Shams MS, Ottervanger JP, et al. Coronary artery calcification detection with invasive coronary angiography in comparison with unenhanced computed tomography. Coron Artery Dis. 2017;28:246-52
54. van Elmpt W, Das M, Hüllner M, et al. Characterization of tumor heterogeneity using dynamic contrast enhanced CT and FDG-PET in non-small cell lung cancer. Radiother Oncol. 2013;109:65-70
55. Tomaszewski MR, Gehrung M, Joseph J, et al. Oxygen-Enhanced and Dynamic Contrast-Enhanced Optoacoustic Tomography Provide Surrogate Biomarkers of Tumor Vascular Function, Hypoxia, and Necrosis. Cancer Res. 2018;78:5980-91
56. Mannheim JG, Schmid AM, Schwenck J, et al. PET/MRI Hybrid Systems. Semin Nucl Med. 2018;48:332-47
57. Divine MR, Katiyar P, Kohlhofer U, et al. A Population-Based Gaussian Mixture Model Incorporating 18F-FDG PET and Diffusion-Weighted MRI Quantifies Tumor Tissue Classes. J Nucl Med. 2016;57:473-9
58. Disselhorst JA, Bezrukov I, Kolb A, et al. Principles of PET/MR Imaging. J Nucl Med. 2014;55:2S-10S.
59. Noortman WA, Vriens D, Grootjans W, et al. Nuclear medicine radiomics in precision medicine: why we can't do without artificial intelligence. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2020;64:278-90
60. Konert T, Everitt S, La Fontaine MD, et al. Robust, independent and relevant prognostic 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography radiomics features in non-small cell lung cancer: Are there any? PLoS One. 2020;15:e0228793
61. Collarino A, Garganese G, Fragomeni SM, et al. Radiomics in vulvar cancer: first clinical experience using 18F-FDG PET/CT images. J Nucl Med. 2019;60:199-206
62. Disselhorst JA, Krueger MA, Ud-Dean SMM, et al. Linking imaging to omics utilizing image-guided tissue extraction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115:E2980-7
63. Sanduleanu S, Jochems A, Upadhaya T T, et al. Non-invasive imaging prediction of tumor hypoxia: a novel developed and externally validated CT and FDG-PET-based radiomic signatures. Radiother Oncol. 2020 Oct 30:S0167-8140(20)30852-5
64. Noortman WA, Vriens D, Slump CH, et al. Adding the temporal domain to PET radiomic features. PLoS One. 2020;15:e0239438
65. Koenders SS, van Dalen JA, Jager PL, et al. Value of SiPM PET in myocardial perfusion imaging using Rubidium-82. J Nucl Cardiol. s12350-020-02141-0
66. van Dijk JD, Huizing ED, van Dalen JA, et al. Minimal starting time of data reconstruction for qualitative myocardial perfusion rubidium-82 positron emission tomography imaging. Nucl Med Commun. 2018;39:533-8
67. Koopman D, van Dalen JA, Stevens H, et al. Performance of Digital PET Compared with High-Resolution Conventional PET in Patients with Cancer. J Nucl Med. 2020;61:1448-54
68. Koopman D, Jager PL, Slump CH, et al. SUV variability in EARL-accredited conventional and digital PET. EJNMMI Res. 2019;9:106
69. Koopman D, van Dalen JA, Arkies H, et al. Diagnostic implications of a small-voxel reconstruction for loco-regional lymph node characterization in breast cancer patients using FDG-PET/CT. EJNMMI Res. 2018;8:3
70. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. EJNMMI. 2017;44:4-16
71. Koopman D, Groot Koerkamp M, Jager PL, et al. Digital PET compliance to EARL accreditation specifications. EJNMMI Phys. 2017;4:9
72. Koopman D, van Dalen JA, Stigt JA, et al. Current generation time-of-flight (18)F-FDG PET/CT provides higher SUVs for normal adrenal glands, while maintaining an accurate characterization of benign and malignant glands. Ann Nucl Med. 2016;30:145-52
73. Koopman D, van Dalen JA, Lagerweij MC, et al. Improving the detection of small lesions using a state-of-the-art time-of-flight PET/CT system and small-voxel reconstructions. J Nucl Med Technol. 2015;43:21-7
74. Koopman D, van Dalen JA, Slump CH, et al. Impact of image processing in the detection of ischaemia using CZT-SPECT/CT. Nucl Med Commun. 2015;36:60-8
75. van Dijk JD, Jager PL, van Osch JAC, et al. Comparison of maximal Rubidium-82 activities for myocardial blood flow quantification between digital and conventional PET systems. J Nucl Cardiol. 2019;26:1286-91
76. Albutaihi I, van der Veen L, Scholte A, et al. The effects of early and late scanning on image quality and functional parameters in myocardial perfusion imaging. Clin Nucl Med. 2010;35:764-9
77. Olde Heuvel J, de Wit-van der Veen BJ, van der Poel HG, et al. 68Ga-PSMA Cerenkov luminescence imaging in primary prostate cancer: first-in-man series. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:2624-32
78. Olde Heuvel J, de Wit-van der Veen BJ, Vyas KN, et al. Performance evaluation of Cerenkov luminescence imaging: a comparison of 68Ga with 18F. EJNMMI Phys. 2019;6:17
79. Nguyên UC, Al Younis I, Ajmone-Marsan N, et al. Comparison

between a count-based and geometrical approach for the assessment of left ventricular dyssynchrony using myocardial perfusion scintigraphy. Nucl Med Commun. 2016;37:1125-35
80. Stokkel MP, de Wit-van der Veen LJ, Boekhout A. I-123-MIBG myocardial imaging in trastuzumab-based cardiotoxicity: the first experience. Nucl Med Commun. 2013;34:19-24
81. van der Vos CS, Koopman D, Rijnsdorp S, et al. Quantification, improvement, and harmonization of small lesion detection with state-of-the-art PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:4-16
82. Grootjans W, Serém SJ, Gomes MI, et al. Half-time bone scintigraphy in prostate and breast cancer patients. J Nucl Med Mol Imaging. 2018;62:303-12
83. Woliner-van der Weg W, Deden LN, Meeuwis AP, et al. A 3D-printed anatomical pancreas and kidney phantom for optimizing SPECT/CT reconstruction settings in beta cell imaging using 111In-exendin. EJNMMI Phys. 2016;3:1-14
84. Buitinga M, Jansen T, van der Kroon I, et al. Succinylated Gelatin Improves the Theranostic Potential of Radiolabeled Exendin-4 in Insulinoma Patients. J Nucl Med. 2019;60:812-6
85. Harteveld AA, Meeuwis AP, Disselhorst JA, et al. Using the NEMA NU 4 PET image quality phantom in multipinhole small-animal SPECT. J Nucl Med. 2011;52:1646-53
86. Disselhorst JA, Brom M, Laverman P, et al. Image-quality assessment for several positron emitters using the NEMA NU 4-2008 standards in the Siemens Inveon small-animal PET scanner. J Nucl Med. 2010;51:610-7
87. Visser EP, Disselhorst JA, Brom M, et al. Spatial resolution and sensitivity of the Inveon small-animal PET scanner. J Nucl Med. 2009;50:139-47
88. Mannheim JG, Mamach M, Reder S, et al. Reproducibility and Comparability of Preclinical PET Imaging Data: A Multicenter Small-Animal PET Study. J Nucl Med. 2019;60:1483-91
89. Parl C, Kolb A, Schmid AM, et al. A novel optically transparent RF shielding for fully integrated PET/MRI systems. J.Phys Med Biol. 2017;62:7357-78
90. Olde Heuvel J, de Wit-van der Veen BJ, Huizing DMV, et al. State-of-the-art Intraoperative Imaging Technologies for Prostate Margin Assessment: A Systematic Review. Eur Urol Focus. 2020;2405-4569:30059-6
91. Burgmans MC, Hendriks P, Rietbergen DDD. Does a Widely Adopted Approach Need Reconsideration: Embolization of Parasitized Extrahepatic Tumor Feeders in Patients Undergoing Transarterial Liver-Directed Therapy? Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43:1103-4
92. Siepel FJ, de Bruin WI, van Duyn EB, et al. Targeted lymph node biopsy in mediastinoscopy using 3D FDG-PET/CT movies: a feasibility study. Nucl Med Commun. 2012;33:439-44
93. Hellingman D, Donswijk ML, Winter-Warnars GAO, et al. Feasibility of radioguided occult lesion localization of clip-marked lymph nodes for tailored axillary treatment in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy. EJNMMI Res. 2019;9:94
94. Hellingman D, Wan OY, de Wit-van der Veen BJ, et al. Predictive risk factors for sentinel lymph node nonvisualization on planar lymphoscintigraphy using an intratumoral injection in patients with primary breast cancer. Nucl Med Commun. 2019;40:317-24
95. Hellingman D, de Wit-van der Veen BJ, Wan OY, et al. Sentinel lymph node nonvisualization after intratumoral radioisotope tracer injection in breast cancer is not associated with a higher nodal metastasis rate or worse outcomes. J Surg Oncol. 2019;119:421-9
96. Hellingman D, Teixeira SC, Donswijk ML, et al. A novel semi-robotized device for high-precision 18F-FDG-guided breast cancer biopsy. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2017;36:158-65
97. KleinJan GH, Hellingman D, van den Berg NS, et al. Hybrid Surgical Guidance: Does Hardware Integration of γ- and Fluorescence Imaging Modalities Make Sense? J Nucl Med. 2017;58:646-50
98. Hellingman D, Vidal-Sicart S, de Wit-van der Veen LJ, et al. A New Portable Hybrid Camera for Fused Optical and Scintigraphic Imaging: First Clinical Experiences. Clin Nucl Med. 2016;41:e39-43
99. Hellingman D, de Wit-van der Veen LJ, Klop WM, Olmos RA. Detecting near-the-injection-site sentinel nodes in head and neck melanomas with a high-resolution portable gamma camera. Clin Nucl Med. 2015;40:e11-6
100. Pouw B, Hellingman D, Kieft M, et al. The hidden sentinel node in breast cancer: Reevaluating the role of SPECT/CT and tracer reinjection. Eur J Surg Oncol. 2016;42:497-503
101. Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, van Duijnhoven F, et al. Intraoperative 3D Navigation for Single or Multiple 125I-Seed Localization in Breast-Preserving Cancer Surgery. Clin Nucl Med. 2016;41:e216-20
102. de Bree R, Pouw B, Heuveling DA, Castelijns JA. Fusion of Freehand SPECT and Ultrasound to Perform Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology of Sentinel Nodes in Head and Neck Cancer. AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36:2153-8
103. Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, Stokkel MP, Valdés Olmos RA. Improved Accuracy and Reproducibility Using a Training Protocol for Freehand-SPECT 3D Mapping in Radio-Guided Surgery. Clin Nucl Med. 2015;40:e457-60
104. Pouw B, van der Ploeg IM, Muller SH, Simultaneous use of an (125)I-seed to guide tumour excision and (99m)Tc-nanocolloid for sentinel

node biopsy in non-palpable breast-conserving surgery.Eur J Surg Oncol. 2015;41:71-8
105. Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, Stokkel MP, et al. Heading toward radioactive seed localization in non-palpable breast cancer surgery? A meta-analysis. J Surg Oncol. 2015;111:185-91
106. Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, van der Hage JA, et al. Radio-guided seed localization for breast cancer excision: an ex-vivo specimen-based study to establish the accuracy of a freehand-SPECT device in predicting resection margins. Nucl Med Commun. 2014;35:961-6
107. Pouw B, der Veen LJ, Hellingman D, et al. Feasibility of preoperative (125)I seed-guided tumoural tracer injection using freehand SPECT for sentinel lymph node mapping in non-palpable breast cancer. EJNMMI Res. 2014;4:19
108. den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, et al. Elective Neck Dissection or Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Stage Oral Cavity Cancer Patients: The Dutch Experience. Cancers. 2020;12:1783
109. van Dijk JD, Mouden M, Ottervanger JP, et al. Value of attenuation correction in stress-only myocardial perfusion imaging using CZT-SPECT. J Nucl Cardiol. 2017;24:395-401
110. van der Vos CS, Arens AIJ, Hamill JJ, et al. Metal Artifact Reduction of CT Scans to Improve PET/CT. J Nucl Med. 2017;58:1867-72
111. van Dijk JD, van Dalen JA, Mouden M, et al. Value of automatic patient motion detection and correction in myocardial perfusion imaging using a CZT-based SPECT camera. J Nucl Cardiol. 2018;25:419-28
112. van der Vos CS, Meeuwis APW, Grootjans W, Geus-Oei LF, Visser EP. Improving the Spatial Alignment in PET/CT Using Amplitude-Based Respiration-Gated PET and Patient-Specific Breathing-Instructed CT. J Nucl Med Technol. 2019;47:154-9
113. van der Vos CS, Grootjans W, Osborne DR, Meeuwis AP, Hamill JJ, Acuff S, de Geus-Oei LF, Visser EP. Improving the Spatial Alignment in PET/CT Using Amplitude-Based Respiration-Gated PET and Respiration-Triggered CT. J Nucl Med. 2015;56:1817-22
114. van der Vos CS, Grootjans W, Meeuwis AP, Slump CH, Oyen WJ, de Geus-Oei LF, Visser EP. Comparison of a free-breathing CT and an expiratory breath-hold CT with regard to spatial alignment of amplitude-based respiratory-gated PET and CT images. J Nucl Med Technol. 2014;42:269-73
115. Grootjans W, Kok P, Butter J, Aarntzen E. Management of Respiratory Motion Artefacts in 18F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography using an Amplitude-Based Optimal Respiratory Gating Algorithm. J Vis Exp. 2020;23
116. Smeets EMM, Withaar DS, Grootjans W, Hermans JJ, van Laarhoven K, de Geus-Oei LF, Gotthardt M, Aarntzen EHJG. Optimal respiratory-gated [18F]FDG PET/CT significantly impacts the quantification of metabolic parameters and their correlation with overall survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. EJNMMI Res. 2019;13:24
117. Grootjans W, Tixier F, van der Vos CS, Vriens D, Le Rest CC, Bussink J, Oyen WJ, de Geus-Oei LF, Visvikis D, Visser EP. The Impact of Optimal Respiratory Gating and Image Noise on Evaluation of Intratumor Heterogeneity on 18F-FDG PET Imaging of Lung Cancer. J Nucl Med. 2016;57:1692-8
118. Grootjans W, Hermsen R, van der Heijden EH, Schuurbiers-Siebers OC, Visser EP, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The impact of respiratory gated positron emission tomography on clinical staging and management of patients with lung cancer. Lung Cancer. 2015;90:217-23
119. Grootjans W, de Geus-Oei LF, Meeuwis AP, van der Vos CS, Gotthardt M, Oyen WJ, Visser EP. Amplitude-based optimal respiratory gating in positron emission tomography in patients with primary lung cancer. Eur Radiol. 2014;24:3242-50
120. Huizing ED, van Dijk JD, van Dalen JA, Timmer JR, Arkies H, Slump CH, Jager PL. Minimizing rubidium-82 tracer activity for relative PET myocardial perfusion imaging. Nucl Med Commun. 2017;38:708-14
121. van Dijk JD, van Dalen JA, Knollema S, Mouden M, Ottervanger JP, Jager PL. Minimal rest activity for SPECT myocardial perfusion imaging in a one-day stress-first protocol. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:1248-56
122. van Dijk JD, Jager PL, van Dalen JA. Patient-specific activity or scan-time in SPECT myocardial perfusion imaging: A hands-on approach. J Nucl Cardiol. 2017;24:2129-32
123. van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, Slump CH, Knollema S, van Dalen JA. Patient-specific tracer activity in MPI SPECT: A hands-on approach. J Nucl Cardiol. 2016;23:145-8
124. van Dijk JD, Borren NM, Mouden M, van Dalen JA, Ottervanger JP, Jager PL. Effect of a patient-specific minimum activity in stress myocardial perfusion imaging using CZT-SPECT: Prognostic value, radiation dose, and scan outcome. J Nucl Cardiol. 2018;25:26-35
125. van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, de Boer J, Oostdijk AH, Engbers EM, Slump CH, Knollema S, van Dalen JA. Development and validation of a patient-tailored dose regime in myocardial perfusion imaging using conventional SPECT. J Nucl Cardiol. 2016;23:134-42
126. van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger

JP, Slump CH, de Boer J, Oostdijk AH, van Dalen JA. Minimizing patient-specific tracer dose in myocardial perfusion imaging using CZT SPECT. J Nucl Med Technol. 2015;43:36-40
127. van Dijk JD, Jager PL, Mouden M, Slump CH, Ottervanger JP, de Boer J, Oostdijk AH, van Dalen JA. Development and validation of a patient-tailored dose regime in myocardial perfusion imaging using CZT-SPECT. J Nucl Cardiol. 2014;21:1158-67
128. Grootjans W, Meeuwis AP, Slump CH, de Geus-Oei LF, Gotthardt M, Visser EP. Performance of 3DOSEM and MAP algorithms for reconstructing low count SPECT acquisitions. Z Med Phys. 2016;26:311-22
129. Dotinga M, Vriens D, van Velden F, Heijmen L, Nagarajah J, Hicks R, Kapiteijn E, de Geus-Oei LF. Managing radioiodine refractory thyroid cancer: the role of dosimetry and redifferentiation on subsequent I-131 therapy. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2020;64:250-64
130. Huizing DMV, Peters SMB, Versleijen MWJ, Martens E, Verheij M, Sinaasappel M, Stokkel MPM, de Wit-van der Veen BJ. A head-to-head comparison between two commercial software packages for hybrid dosimetry after peptide receptor radionuclide therapy. EJNMMI Phys. 2020;7:36
131. Huizing DMV, de Wit-van der Veen BJ, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: a literature review. EJNMMI Res. 2018;8:89
132. Boss M, Buitinga M, Jansen TJP, Brom M, Visser EP, Gotthardt MPET-Based Human Dosimetry of 68Ga-NODAGA-Exendin-4, a Tracer for β-Cell Imaging. J Nucl Med. 2020;61:112-6
133. Jansen TJP, van Lith SAM, Boss M, Brom M, Joosten L, Béhé M, Buitinga M, Gotthardt M. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics. J Labelled Comp Radiopharm. 2019;62:656-72
134. Woliner-van der Weg W, Schoffelen R, Hobbs RF, Gotthardt M, Goldenberg DM, Sharkey RM, Slump CH, van der Graaf WT, Oyen WJ, Boerman OC, Sgouros G, Visser EP. Tumor and red bone marrow dosimetry: comparison of methods for prospective treatment planning in pretargeted radioimmunotherapy. EJNMMI Phys. 2015;2:5
135. van der Kroon I, Woliner-van der Weg W, Brom M, Joosten L, Frielink C, Konijnenberg MW, Visser EP, Gotthardt M. Whole organ and islet of Langerhans dosimetry for calculation of absorbed doses resulting from imaging with radiolabeled exendin. Sci Rep. 2017;7:39800
136. Schoffelen R, Woliner-van der Weg W, Visser EP, Goldenberg DM, Sharkey RM, McBride WJ, Chang CH, Rossi EA, van der Graaf WT, Oyen WJ, Boerman OC. Predictive patient-specific dosimetry and individualized dosing of pretargeted radioimmunotherapy in patients with advanced colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:1593-602
137. Konert T, Vogel WV, Paez D, Polo A, Fidarova E, Carvalho H, Duarte PS, Zuliani AC, Santos AO, Altuhhova D, Karusoo L, Kapoor R, Sood A, Khader J, Al-Ibraheem A, Numair Y, Abubaker S, Soydal C, Kütük T, Le TA, Canh NX, Bieu BQ, Ha LN, Belderbos JSA, MacManus MP, Thorwarth D, Hanna GG. Introducing FDG PET/CT-guided chemoradiotherapy for stage III NSCLC in low- and middle-income countries: preliminary results from the IAEA PERTAIN trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:2235-43
138. Konert T, van de Kamer JB, Sonke JJ, Vogel WV. The developing role of FDG PET imaging for prognostication and radiotherapy target volume delineation in non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2018;10:S2508-21
139. Konert T, Vogel WV, Everitt S, MacManus MP, Thorwarth D, Fidarova E, Paez D, Sonke JJ, Hanna GG. Multiple training interventions significantly improve reproducibility of PET/CT-based lung cancer radiotherapy target volume delineation using an IAEA study protocol. Radiother Oncol. 2016;121:39-45
140. Konert T, Vogel W, MacManus MP, Nestle U, Belderbos J, Grégoire V, Thorwarth D, Fidarova E, Paez D, Chiti A, Hanna GG. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. Radiother Oncol. 2015;116:27-34
141. Grootjans W, de Geus-Oei LF, Bussink J.Image-guided adaptive radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the art of PET. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2018;62:369-84
142. Grootjans W, Usmanij EA, Oyen WJ, van der Heijden EH, Visser EP, Visvikis D, Hatt M, Bussink J, de Geus-Oei LF. Performance of automatic image segmentation algorithms for calculating total lesion glycolysis for early response monitoring in non-small cell lung cancer patients during concomitant chemoradiotherapy. Radiother Oncol. 2016;119:473-9
143. Wijsman R, Grootjans W, Troost EG, van der Heijden EH, Visser EP, de Geus-Oei LF, Bussink J. Evaluating the use of optimally respiratory gated 18F-FDG-PET in target volume delineation and its influence on radiation doses to the organs at risk in non-small-cell lung cancer patients. Nucl Med Commun. 2016;37:66-73
144. https://www.nvvtg.nl/fellowships/

Current status of navigated robot-assisted radioguided surgery – examples in urology

M.N. van Oosterom, PhD[1,2]; P.J. van Leeuwen, MD, PhD[2]; D.D.D. Rietbergen, MD[1,3]; prof. A.M. Mottrie, MD, PhD[4]; prof. F.W.B. van Leeuwen, PhD[1,2,4]

[1]Interventional Molecular Imaging Laboratory, Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, [2]Department of Urology, Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, [3]Nuclear Medicine Section, Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, [4]Orsi Academy, Melle, Belgium

Abstract

Radioguided surgery plays an important role in image-guided interventions. However, with the current trend towards minimal invasive procedures, there is a need for radioguided surgery modalities directly integrated within the laparoscopic robot-assisted surgery workflow. This review provides an overview of the current advances in radioguided surgery modalities with a special focus on translation towards the robotic setting. While most technological advances originate from the framework of the sentinel lymph node procedure, there is first proof that many of these technologies could be translated to surgery with tumor-targeted radiopharmaceuticals. With the advances in radioguided surgery modalities and tumor-targeted radiopharmaceuticals, there is an exciting future for interventional nuclear medicine in the robotic setting.

Introduction

Nuclear medicine brings modern healthcare with the unique ability to non-invasively identify disease. Information that provides the basis for patient staging and image-guided therapy strategies. Image guidance has proven particularly valuable in surgical interventions. In the pursue of precision surgery, two major requirements are needed: 1) accurate target definition with low non-target involvement, and 2) adequate surgical management. The first entails the preoperative diagnostic and mapping side, as well as intraoperative guidance and detection. The second includes the integration of precise surgical instruments.

By providing non-invasive molecular insight into the disease spread, complemented by interventional radioguidance, interventional nuclear medicine, and in particular its subdiscipline radioguided surgery (RGS), has grown to play an important role in the field of image-guided surgery. RGS is one of the earliest forms of interventional molecular imaging. The concept of intraoperatively identifying lesions with the use of radiopharmaceuticals, was first described in 1949 (brain tumor surgery) using a Geiger muller counter. It was not much later (1956), that the first use of a portable handheld gamma detection probe system was reported, this time for thyroid malignancies. From that time onward, RGS expanded significantly and today, RGS is one of the most used, and perhaps best validated, forms of image-guided surgery (1,2). The clinical indications of RGS originate from decades of radiochemical developments. A great number of indications have made it to clinical routine and the number of experimental indications is growing (2). These radiopharmaceuticals (i.e. tracers) are fundamental for the lesion targets that can be surgically pursued (table 1).

In parallel to the (r)evolution of nuclear medicine, increased technical capabilities have also driven many innovations in surgical management, including the surgical instruments available. One important development being the transition to minimally invasive surgery. In line with this trend, many surgical indications have made a transition from open to key hole or even endoscopic/laparoscopic interventions, which are increasingly being performed using robotic platforms (3). One of the pioneering surgical disciplines for robotic interventions has been urology. The worldwide success gained in robot-assisted radical prostatectomy has allowed it to become the new gold standard procedure for localised prostate cancer. However, also prostate cancer related lymphatic dissections in the primary and salvage setting, as well as kidney (e.g. partial nephrectomy) and bladder (e.g. cystectomy) interventions are now frequently performed as a robot-assisted procedure. In addition, the use of robot-assisted surgery has now seen translation to many other fields of surgery, including gynecology (e.g. hysterectomy), colorectal (e.g. low anterior resection, Whipple procedure, colectomy and proctectomy) and liver (e.g. (partial) hepatectomy). When discussing robot-assisted laparoscopic surgery, one might quickly tend to abdominal interventions, however, use of the robotic platforms is now even seen in head & neck surgery (e.g. oral cavity and thyroid indications).

The technological advances in the field of surgery allow surgery to be performed in a more precise, a more maneuverable and a more ergonomic setting. Hereby, the molecular targets largely remain identical, meaning existing radiopharmaceuticals used during open surgery may still be used in the minimal-invasive setting. Unfortunately, laparoscopic interventions often create a mismatch between the way surgery is performed and the way traditional RGS modalities are used (e.g. gamma probe and portable gamma camera placement) (4). The disconnection between the two disciplines increases even further in the robotic setting, where the surgeon is no longer located in the sterile field of surgery, but rather operates the robot from a remote surgical platform. Therefore, advanced engineering solutions are needed to ensure RGS continues to deliver on its promise in the era of robotic surgery. On the other side, the modern technologies, e.g. 3D display possibilities from different, but complementary information sources, also open up new opportunities for RGS to advance in.

In this review we discuss robot-assisted surgery indications where RGS has been able to reconnect to the surgical needs. Based on the most extensive studies performed within the lymphatic mapping application, technologies and concepts have been successfully extended to other indications. In addition, to address these indications, we have attempted to extract the successful elements and have made an effort to extrapolate these findings to other promising surgical indications that contain similar elements.

Use of RGS in lymphatic mapping during (robot-assisted) laparoscopic surgery

Lymphatic dissections

In many oncological surgical procedures, the management of local metastatic spread withing the lymphatics makes up a key component of the procedure. This is because the lymphatic system often provides the primary pathway for metastatic spread throughout the body (5). Given the invasiveness of extended lymphatic dissections and the fact that such dissections have been associated with complications, attempts have been made to implement minimally invasive lymphatic staging strategies. During open surgery of clinically node negative patients with e.g. breast cancer, melanoma or penile cancer, lymphatic mapping can be considered the routine. More specifically lymphatic mapping is implemented in the form of a sentinel lymph node (SLN) RGS procedure, whereby the first draining lymph nodes from the primary tumor are stained using radiocolloids and subsequently sampled for lymphatic spread (6). The SLN procedure is increasingly applied for other primary tumors, with key examples in (robot-assisted) laparoscopic procedures being: prostate cancer, bladder cancer, cervix cancer, endometrial cancer, esophagus cancer, (colo)rectal cancer, anus cancer, gastric cancer, lung cancer (7). Of these indications, the use of lymphatic mapping in prostate cancer has perhaps been the most widely studied (8).

Table 1. Summary of the most important radiopharmaceuticals used for RGS (*adapted from (2))

Clinical procedure	Indication	Radiopharmaceuticals
Local injection and lymphatic uptake		
Sentinel lymph node (SLN) biopsy	Breast cancer, head & neck cancers, melanoma, prostate cancer, penile cancer, testicular cancer, vulvar cancer, cervix cancer, endometrial cancer, bladder cancer, esophagus cancer, colorectal cancer, anus cancer, gastric cancer, lung cancer, thyroid cancer	^{99m}Tc-nanocolloid, ICG-^{99m}Tc-nanocolloid, ^{99m}Tc-Senti-Scint, ^{99m}Tc-phytate colloid, ^{99m}Tc-tin colloid, ^{99m}Tc-sulfur colloid, ^{99m}Tc-rhenium colloid, ^{99m}Tc-antimony trisulfide, ^{99m}Tc-Tilmanoscept, ^{99m}Tc-dextran 500, ^{89}Zr-nanocolloid, ^{18}F-FDG
Radioguided occult lesion localization (ROLL)	Pulmonary lesions (e.g. lung cancer), thyroid cancer, endometriosis, renal cancer, ovary cancer, colorectal cancer, breast cancer, melanoma, lymphoma	^{99m}Tc-MAA, ICG-^{99m}Tc-nanocolloid
Metabolic uptake		
Metabolic targeted resections - FDG	Breast cancer, thyroid cancer, ovarian cancer, cervical cancer, gastric cancer, lung cancer, head & neck cancer, adrenocortical cancer, melanoma, squamous cell carcinoma, colorectal cancer, lymphoma, adenocarcinoma, endometrial carcinoma, plasmacytoma, urothelial carcinoma, sarcoma, eccrine porocarcinoma, testicular cancer, esophageal cancer	^{18}F-FDG

Thyroid targeted resections	Thyroid	^{99m}Tc-pertechenetate,^{201}TlCl, ^{131}I, Na^{123}I, ^{99m}Tc-DMSA, ^{99m}Tc-sestamibi (MIBI)
Receptor targeted uptake		
Tumor resection	Prostate cancer	^{99m}Tc-PSMA I&S, ^{111}In-PSMA I&T, ^{111}In-capromab pendetide, ^{125}I-B72.3
Tumor resection	Renal cell carcinoma	^{124}I-cG250, ^{111}In-DOTA-girentuximab-IRDye800CW
Tumor resection	Neuroendocrine tumors (NET)	^{111}In-pentetreotide, ^{68}Ga-DOTA-NOC, ^{68}Ga-DOTA-TATE, ^{68}Ga-DOTATOC, [^{99m}Tc-EDDA/HYNIC]-octreotate, ^{125}I-Tyr 3-octreotide, ^{125}I-Lanreotide, $^{123/125/131}$I-MIBG
Tumor resection	Colorectal cancer	^{99m}Tc-IMMU-4 Fab', ^{111}In-B72.3 (CYT-103), $^{125/131}$I-B72.3, ^{125}I-CC49, ^{125}I-HuCC49ΔC^{H}2, ^{125}I-A_5B_7, ^{125}I-CL58, ^{125}I-17-1A, ^{124}I-Hu-A33
Tumor resection	Gastric cancer	$^{125/131}$I-3H11, ^{125}I-B72.3
Tumor resection	Breast cancer	^{125}I-B72.3, ^{125}I-F023C5, ^{125}I-NR-LU-10
Tumor resection	Ovarian cancer	^{99m}Tc-H17E2, ^{99m}Tc- SM3, ^{111}In-B72.3 (CYT-103), ^{125}I-B72.3, ^{125}I-CC49, ^{131}I-OC125
Tumor resection	Pancreatic cancer	^{125}I-CC49

Table 2. Overview of RGS modalities available during the SLN procedure

	Availability			**Impact**	
	Open surgery	**Laparoscopic surgery**	**Robot-assisted laparoscopic surgery**	**Value**	**Limitations**
Tracer development					
Radiocolloid local injection (e.g. ^{99m}Tc-nanocolloid)	Clinically available	Clinically available	Clinically available	• Preoperative imaging • Intraoperative gamma detection	• No real-time intraoperative imaging
Fluorescent dye local injection (e.g. ICG)	Clinically available	Clinically available	Clinically available	• Real-time intraoperative imaging	• Limited penetration depth • No preoperative imaging
Hybrid tracer local injection (e.g. ICG-^{99m}Tc-nanocolloid)	Clinically available	Clinically available	Clinically available	• Preoperative imaging • Intraoperative gamma detection • Real-time intraoperative imaging • Superiority over blue dye (9)	

Detection probes					
Gamma probe	Clinically available • Open surgery gamma probe • Not restricted in movement	Clinically available • Laparoscopic gamma probe • Restricted in movement	Clinically available • DROP-IN gamma probe • Not restricted in movement (*4,10,11*)	• Most used radioguidance modality (*2*) • In-depth detectability with gamma • Indication DROP-IN superior to laparoscopic (*12*)	• No visible images
Hybrid probe	Clinically available • Open surgery opto-nuclear probe • Not restricted in movement	Clinically available • Laparoscopic opto-nuclear probe (*13*) • Restricted in movement	Not available	• Use in hybrid radioguidance (*13-15*) • In-depth detectability with gamma • Superficial detectability with fluorescence	• No visible images
Cameras					
Gamma camera	Clinically available • Portable gamma camera	Preclinical • Laparoscopic gamma camera (*16*)	Not available	• Visual confirmation of lesions in the surgical field • Visual confirmation of lesion removal	• Not real-time • No depth information
Fluorescence imaging camera	Clinically available • Open surgery fluorescence camera	Clinically available • Laparoscopic fluorescence camera • 3D glasses	Clinically available • Laparoscopic fluorescence camera integrated in robot • 3D glasses/ console	• Real-time, high-resolution imaging • Visual confirmation of lesions in the surgical field • Visual confirmation of lesion removal	• Limited penetration depth

Scanning and navigation					
Preoperative SPECT/CT imaging	Clinically available • Roadmap during surgery	Clinically available • Roadmap during surgery	Clinically available • Roadmap during surgery	• Critical to define both number and location of targeted lesions (*17*)	• Direct translation to intraoperative situation difficult
Intraoperative SPECT/CT-navigation	Clinically available • Navigation of gamma probe (*18*) • Navigation of fluorescence camera (*19*)	Clinically available • Navigation laparoscopic gamma probe and laparoscopic fluorescence camera (*20*) • Restricted in movement	Preclinical • Navigation robotic fluorescence laparoscope (*21*) • Navigation of DROP-IN (*22*)	• Direct translation of preoperative disease roadmap to surgical field • Possibly extend fluorescence guidance to non-superficial lesions (*23*)	• Susceptible for inaccuracies due to soft-tissue deformations (*24*)
Intraoperative Freehand SPECT	Clinically available • Acquisition and navigation with gamma probe (*25*) • Acquisition with handheld gamma camera (*26*) • Navigation open surgery fluorescence camera (*23*)	Clinically available • Acquisition and navigation with laparoscopic gamma probe (*27*) • Restricted in movement • Navigation laparoscopic fluorescence camera (*23*)	Preclinical • Acquisition with DROP-IN gamma probe (*28*) • Navigation robotic fluorescence laparoscope (*21*)	• Partly correct for soft-tissue deformations with intraoperative scan • Visible confirmation of lesion removal • Possibly extend fluorescence guidance to non-superficial lesions (*23*)	• Still susceptible for inaccuracies due to soft-tissue deformations after scan acquisition (*24*)

Detection modalities for RGS in lymphatic mapping

Within the framework of the SLN procedure, there have been many technical advances in the surgical modalities used. An overview of these modalities is summarized in table 2 and figure 1. During RGS lymphatic mapping, one of the oldest, but still most used, surgical detection modalities has been the gamma-ray detection probe. This modality provides both an acoustic and numeric feedback with regard to the amount of radiopharmaceutical that has accumulated in a certain tissue. Unfortunately, the laparoscopic setting not only requires elongated probes, it also restricts the probe placement and the degrees of freedom with which the probe can be moved (4). In a laparoscopic setting, these elongated gamma probes are routinely used regardless, such as in prostate cancer (29), cervical cancer (30), testicular cancer (31), gastric cancer (32) and colorectal cancer (33). In a robot-assisted setting, the laparoscopic application is complicated even further, as not the operating surgeon, but the bedside assistant handles the probe. Practical issues that had to be addressed by reengineering the probe design. By creating a small-sized, tethered (or rather DROP-IN) gamma probe that contains a grip which allows manipulation and positioning using the surgical tools, the rotational freedom in probe positioning could be increased and the operating surgeon could regain the autonomy for probe placement (figure 2) (10,12). Next to allowing for flexible probe placement, the DROP-IN design also addresses limitations caused by the shine-through phenomena (34-36). This has been realized by allowing the detector to focus on local hot-spots by facing away from non-specific background signals (4). First evaluations in the prostate cancer SLN procedure indicate an improved SLN detection with the DROP-IN over the rigid laparoscopic gamma probe (i.e. 100% vs 76% detection, respectively) (12). Following this initial success, the DROP-IN concept is now also being pursued by

different groups (37,38). Unfortunately, the gamma probe feedback is still provided by a console placed near the patient, meaning the RGS technology has been successfully integrated on the hardware side, but not yet as a display in the surgical console. Obviously, such integration will help enhance the ease of use.

Next to the advances made in gamma probe engineering, portable gamma cameras able to form a 2D nuclear image of the tracer distribution in the operating room, have been implemented (39-41). While originally designed for use in open surgery, examples have also been reported in the laparoscopic setting, for prostate cancer, renal cell carcinoma (RCC) and testicular cancer (36). Here, the use of the gamma camera was still considered valuable, especially to confirm that the targeted SLNs were successfully removed. Depth estimation was however difficult, meaning that the camera had to be frequently repositioned over different angles around the patient. Uniquely, by attaching a ^{125}I-seed to the tip of a laparoscopic gamma probe and using dual-isotope imaging settings on the 2D gamma camera, it was possible to simultaneously visualize the SLN and the laparoscopic gamma probe in the nuclear images, facilitating laparoscopic probe placement (42). We ourselves have tried to apply portable gamma cameras during robot-assisted surgery. Unfortunately, this proved complex and resulted in frequent collisions between the camera and the robot (figure 1E). Most likely such combined use is only valuable when the camera is mounted on one of the robotic arms, or possibly integrated in the patient bed. Although attempts have been made to create hybrid gamma cameras that include an optical imaging component (16,43-45) there are no clinical examples that address the integration of the output in the laparoscopic video feed.

Intraoperative 3D imaging and navigation for RGS in lymphatic mapping

Efforts have also been made to use the preoperative 3D SPECT/CT scans as roadmap to position the surgical instruments, similar to "GPS-like" navigation concepts (24). A position- and orientation-tracking system can be used to register the SPECT/CT scan to the patient lying in the operating room. This then provides the geometry wherein the surgical tools can be virtually navigated (46). Such a setup then allows for an intuitive integration of the scan data, providing insight

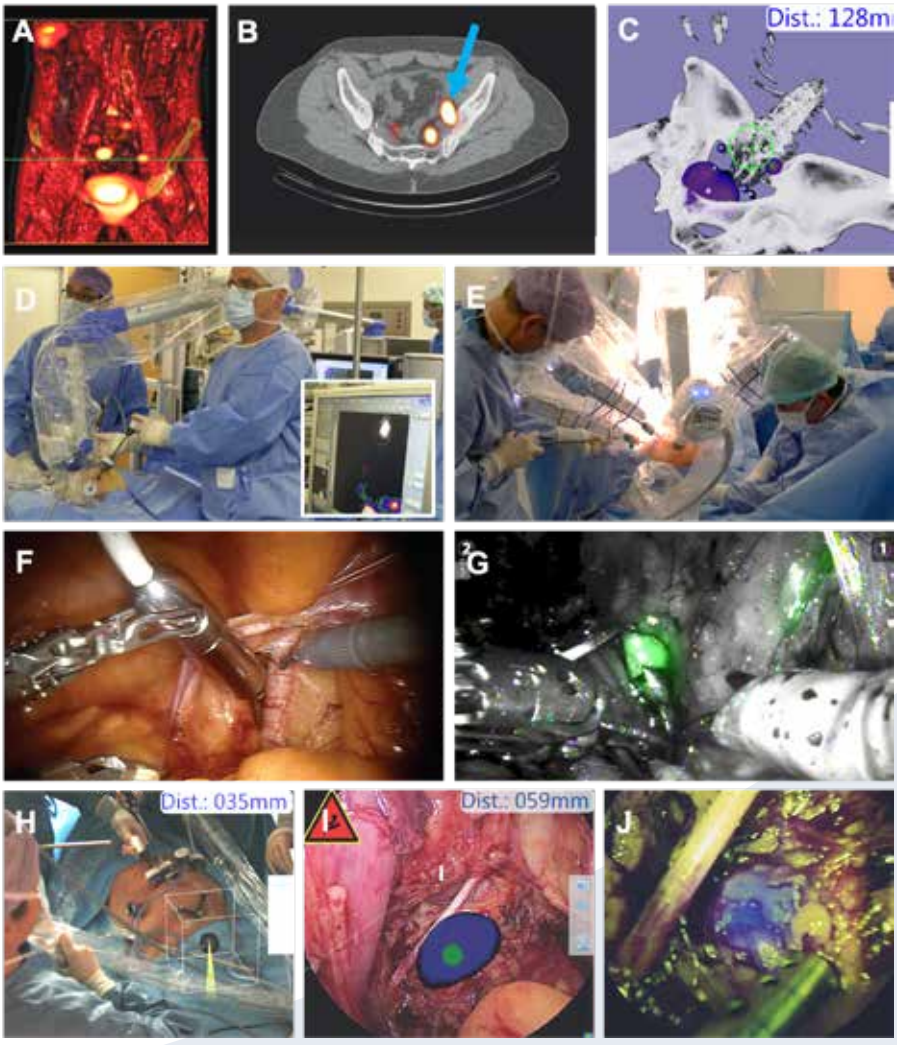


Figure 1. Overview of RGS modalities available during the SLN procedure, with examples in prostate cancer. **(A)** Volume rendering of the SLN SPECT/CT. **(B)** Slice of the SLN SPECT/CT fusion. **(C)** SPECT/CT-based surgical navigation towards the SLNs using virtual reality. **(D)** Application of a portable gamma camera during laparoscopic surgery (42). **(E)** Illustration that there is not much space left around the patient during a robot-assisted laparoscopic procedure. **(F)** Gamma tracing using a DROP-IN gamma probe. **(G)** Confirmation of SLN location with fluorescence imaging. **(H)** Generation of a laparoscopic freehand SPECT. **(I-J)** Navigation of a (fluorescence) laparoscope, with fluorescence confirmation (in blue) once the lesion is exposed (23).

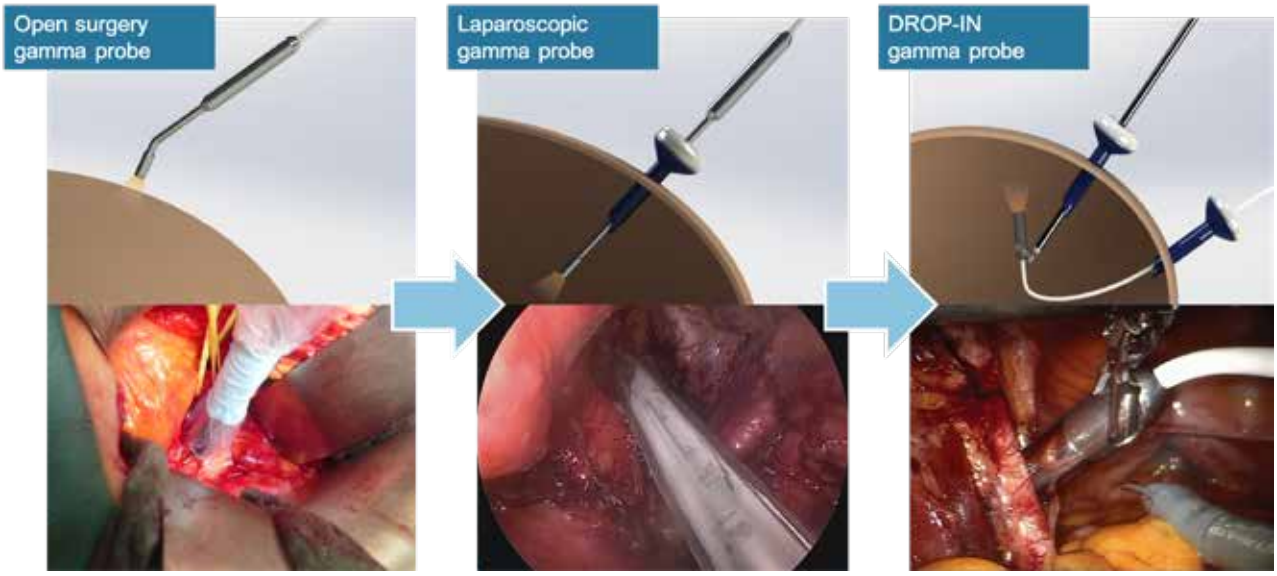


Figure 2. Example of integrating RGS in robot-assisted laparoscopic surgery, using the developments made in gamma probe technology.

into the location of SLNs, and the placement of the surgical tools in the surgical field. This can for example help provide a better estimation of the lesion depths. Soft-tissue deformations can drastically alter the patient's anatomy, which limits the registration accuracy (24,47). When this happens, the read-out of surgical instruments such as gamma probes or fluorescence cameras can be used to correct registration inaccuracies. Examples that illustrate how this works in a SLN setting can be found in literature that describing the navigation of gamma probes and fluorescence laparoscopes (19-21,23,48). More specifically, these examples indicate that both gamma and fluorescence feedback were sensitive enough (i.e. large enough tissue penetration) to compensate for navigation inaccuracies and allow for successful lesion localization.

In extension to the navigation in preoperatively formed patient scans, it is also possible to create a so-called freehand SPECT scan. This technology uses the tracking of a gamma probe or gamma camera to register the 3D source information to the patient anatomy as seen in the operating room (25,49). In this way, tissue deformation induced inaccuracies can be partly overcome, since a new freehand SPECT scan can be made in less than 5 minutes. Some studies even suggest such a freehand SPECT could completely replace preoperative SPECT/CT imaging, where no difference was observed in 50 oral cancer SLN cases where the surgeons were blinded for SPECT/CT imaging (50). The freehand SPECT concept has shown feasibility in laparoscopic SLN indications as well (e.g. prostate cancer (23) and gynecology (27)). Compared to use of the technology in an open surgery setting, the laparoscopic setting is more challenging, since the restricted movement of a laparoscopic gamma probe limits signal acquisition, reducing the quality of the freehand SPECT reconstruction. First indications show that even the robotically applied DROP-IN gamma probe might be used for freehand acquisition and navigation (22,28,38), most likely improving on the current limitations found in laparoscopic freehand imaging.

The freehand scanning technology does not remain restricted to SPECT, but has also seen examples in e.g. freehand beta and freehand fluorescence imaging (51-53). Similar as with SPECT/CT-based navigation, intraoperatively acquired freehand SPECT scans can also be used to navigate e.g. a gamma probe or fluorescence laparoscope (21,23). Navigation of such instruments currently uses augmented reality overlays in the (laparoscopic) surgical video feed, making it ideal for direct integration in the surgical console of a robotic setting.

Hybrid technologies for RGS in lymphatic mapping

The recent revival of fluorescence guided surgery (54), combined with the fact that many robotic platforms are now routinely equipped with a fluorescence laparoscope, has triggered lymphatic dissections based on fluorescence imaging (e.g. prostate cancer, gastric cancer, cervical and endometrial cancer). The most commonly used tracer here, is the near-infrared (NIR) fluorescent dye indocyine green (ICG; $\lambda_{ex\ max}$ = 800 nm, $\lambda_{em\ max}$ = 820 nm). Different from the radiocolloids, 'free' ICG stains the whole lymphatic system draining the primary tumor, and is therefore less suited for SLN identification. Indeed, it is most often used as guidance during a complete lymph node dissection within predefined anatomical templates (e.g. extended pelvic lymph node

dissection (55)). To improve the SN specific retention, ICG has been integrated with radiocolloids, forming the SLN tracer ICG-^{99m}Tc-nanocolloid. A tracer that has been validated in both open, laparoscopic and robotic SLN procedures (9,56). This tracer allows the RGS lymphatic mapping techniques to remain of use, while adding the benefit of fluorescence guidance to the same lesions. Thereby providing 'best of both worlds'. Hereby a particular benefit is found in the real-time visual feedback that can be provided by a NIR-compatible fluorescence laparoscope and the fact that the images can be intuitively visualized in the surgical console. It should be mentioned, however, that ICG-^{99m}Tc-nanocolloid has shown superiority with respect to blue dye, indicating that use of the latter can be omitted during these procedures (9,56). Given that use of blue dye can be considered complex during minimally invasive procedures, this also means that the hybrid tracer helps increase the accuracy of laparoscopic SLN procedures to the level that was found in an open setting.

The drawbacks of fluorescence imaging, namely the limited tissue penetration (<1 cm) (57), provide a risk to miss lesions and render it impossible to acquire non-invasive preoperative imaging of the SLN locations in the patient. This makes sure that a hybrid approach that includes RGS is still preferred. In line with this, Meershoek et al. were able to confirm the need of radioactivity in a robotic setting using ICG-^{99m}Tc-nanocolloid (17). This study indicated that when surgeons relied on fluorescence guidance only, meaning they were blinded for all nuclear information, lesions were missed in 52% of the patients. Unblinding, especially to the preoperative SPECT/CT images, overcame this issue.

Here it should also be mentioned that the Tilepro function in the surgical console of the da Vinci robot allows the surgeon to study (annotated) preoperative images while looking at the target tissue, either in white light or in fluorescence imaging mode, a feature that aids in the interpretation of the patient's anatomy. In extension, these preoperative SPECT images have also been used to directly navigate the fluorescence laparoscope itself, based on either SPECT/CT or freehand SPECT, further facilitating correct positioning of the fluorescence camera during surgery (19-21,23).

The introduction of hybrid SLN tracers has in turn lead to various hybrid detection modalities. This includes hybrid detection probes (i.e. opto-nuclear probe, providing both gamma and fluorescence tracing (13-15)), hybrid detection cameras (i.e. providing both gamma and fluorescence imaging (16,43,45,58)), hybrid freehand scans (i.e. 3D freehand SPECT and 3D freehand Fluorescence (52)). These studies all stratify the complementary nature of radioguidance (in-depth, lower resolution) and fluorescence guidance (superficial, high resolution).

Integration of fluorescence guidance in RGS-based SLN procedures, has also opened the door for more elaborate multiplexing concepts wherein multicolor fluorescence imaging is being used to visualize additional features that are able to complement RGS even further (e.g. differentiation between healthy and disease-related lymphatic pathways) (59-63).

Tumor-targeted RGS perspective on urology

RGS in prostate cancer

One of the recent success stories of applying tumor-targeted tracers for surgery is the technique of PSMA-targeted surgery in prostate cancer (64,65). Already applied in >250 patients, application is so far mainly demonstrated in a salvage surgery setting for recurrent prostate cancer (66). In this workflow, the nodal status of previously treated prostate cancer patients with recurrence in the form of rising PSA levels are re-staged using PSMA-PET/CT. The patients that display local nodal spread, are selected for salvage for surgery. As RGS technologies are most advanced for low-to-mid energy (L400 KcV) emitting radiopharmaceuticals (i.e. 'SPECT isotopes'), the patients selected to undergo surgery receive a second injection of either ^{111}In-PSMA or ^{99m}Tc-PSMA (67). Through this switch it suddenly becomes possible to make use of the RGS technologies described above for the SLN applications (figure 3).

Via PSMA RGS, Maurer et al. were able to realize successful surgical retrieval of nodal metastases as seen on PSMA-PET (66), giving a complete biochemical response in 66% of patients and a significantly longer biochemical recurrence-free survival in a subset of patients (i.e. low preoperative PSA value and a single lesion on PSMA-ligand PET) (68). Most of these procedures were performed in an open surgery setting. In addition to the guidance provided by a gamma probe, it was also shown that the freehand SPECT concept could be readily translated to this application (69). More recently, it has also been shown that PSMA RGS with ^{99m}Tc-PSMA not only provides benefit during the resection of nodal metastases, it also helps guide the resection of invaded local recurrence in the prostate bed (e.g. positive surgical margins or seminal vesicles) (70). Use of a DROP-IN gamma probe has allowed for PSMA RGS of lymph nodes in a robot-assisted surgery setting as well (11), a concept that is now further explored with a clinical trial running at the Netherlands Cancer Institute (Amsterdam, The Netherlands). Given the technological overlap, it is very reasonable to assume that innovative concepts such as hybrid tracers (71,72), tool navigation (23) and DROP-IN freehand scans (28) may in the future also be translated to clinical RGS procedures with PSMA as target. Following these achievements in the

salvage procedure after recurrence, PSMA-targeted surgery is now increasingly explored in the primary setting. Image-guided surgery in this workflow, may be used to resect nodal metastases, but the primary focus lies with the delineation of resection margins during excision of the prostate. This creates new challenges as this aspect of the procedure mainly revolves around sparing the heathy tissue in the facia surrounding the prostate as much as possible (i.e. nerves in the neurovascular bundle). To this end, several groups are investigating the use of Cerenkov luminescence exerted by beta-emitting radiopharmaceuticals such as ^{68}Ga-PSMA, injected shortly before the start of surgery (73,74). The rational is that the limited tissue penetration of beta-radiation or Cerenkov luminescence limits the shine-through effect of deeper lying tumor tissue, thus limiting tracer detection to the most superficial layers of prostate tissue. Ex vivo studies indicate Cerenkov imaging and DROP-IN beta probe tracing (37) have potential to detect tumor deposits close to the specimen borders, but the value of these finding during RGS still need to be confirmed.

Alternatively, similar as the SPECT-navigation technologies described for the SLN procedure, several groups also describe the use of surgical navigation to assist in tumor-free resection margins. Here, navigation is used to estimate extracapsular spread of the prostate tumor with respect to the location of the neurovascular bundles (75,76). However, so far this is not based on PSMA targeted imaging, but rather on non-targeted MRI and/or US imaging. As was seen with navigation in the SLN setting, tissue deformations have a big impact on the navigated accuracy. For this reason, these groups rely on placing needle fiducials directly in the prostate, or using a manually adjusted overlay. Though limited by such a manual overlay, Porpiglia et al. does show such an augmented reality overlay might have potential to assist in correct determination of capsular involvement (75).

RGS in kidney cancer

Robot-assisted surgery is frequently performed in the management of kidney cancer. To spare as much healthy tissue as possible, there is a clear trend to include increasingly more patients for nephron sparing surgery via a robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy, including large and complex tumor masses (78). The standard type of image guidance in these procedures makes use of CT, but molecular-imaging strategies are increasingly being explored to support a precise excision of these tumors (i.e. without positive margins) (79).

Various groups have pursued the development of cancer-specific radiopharmaceuticals. Most of these efforts revolve around antibody-labeled tracers, of which the monoclonal antibody G250, also called girentuximab, is known best. This antibody targets antigen carbonic anhydrase IX (CA IX) expressed in clear cell RCC (ccRCC). Using the PET-agent ^{124}I-cG250 (i.e. ^{124}I-girentuximab), Povoski et al. indicate the potential of

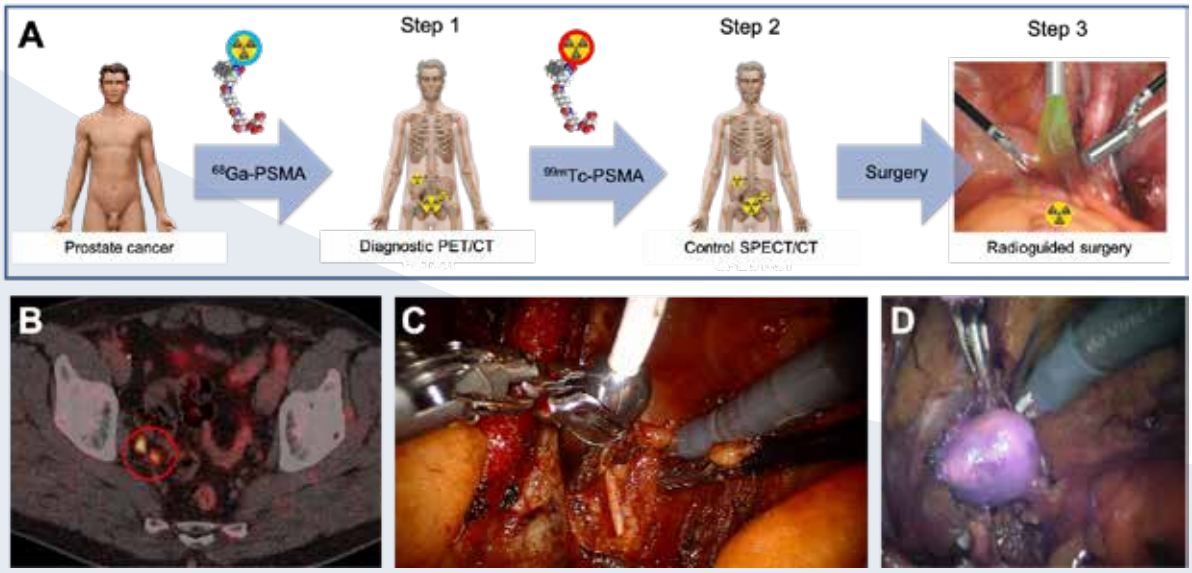


Figure 3. Advances made in prostate cancer RGS using PSMA-targeted surgery. (A) Workflow in PSMA RGS, showing patient selection (step 1), injection of RGS tracer (step 2) and surgery (step 3). (B) PET/CT indicating 2 nodal metastases. (C) Intraoperative localization of nodal metastases. (D) Fluorescence imaging of nodal metastases (71,77).

this tracer to guide RGS procedures in an open and laparoscopic, but non-robotic, setting (80). Similar as in the developments for PSMA-targeted RGS (see above), RGS is also improved by converting a PET-radiopharmaceutical into a SPECT radiopharmaceutical. Hekman et al. have shown the hybrid concept can also be successfully copied to this agent, yielding ^{111}In-DOTA-girentuximab-IRDye800CW (81). Similar to the SLN applications having a hybrid tracer (see above), this facilitated preoperative tumor mapping at nuclear medicine, and intraoperative localization with gamma probes and fluorescence cameras.

Alternative to RGS, there have been multiple efforts that investigated the use of contrast enhanced CT-based surgical navigation as a tool to increase the intraoperative appreciation of the RCC tumor margins (24,79,82,83). In particular, augmented reality overlays based on the patient scans are provided in the surgical console. A technology that shows similarities to the SPECT/CT-based navigation strategies described for SLN applications. Since the kidneys are not fixed in the surgical field, here also tissue deformations impact the navigation accuracy. To this end, overlay of the navigation models is confirmed with intraoperative US (84) or fluoroscopy (85). These studies do indicate the potential to retain better kidney functions after surgery, as compared to a non-navigated approach (84). Not much imagination is needed to see that RGS approaches using ^{124}I-girentuximab or ^{111}In-DOTA-girentuximab-IRDye800CW might also be advanced by complementing them with navigation strategies.

RGS in bladder cancer

Robot-assisted surgery is increasingly being used to treat bladder disorders. Current approaches to intraoperatively identify tumors using white light imaging methods have significant shortcomings, where residual tumors are found in up to 80% of patients within 6 weeks of surgery (86,87). Therefore, image-guided surgery could help provide value in the future (88).

While ^{18}F-FDG PET is regularly used for diagnosis of bladder cancer, to our knowledge, the use of this radiopharmaceutical has not yet been described in bladder oriented RGS applications. Optical imaging is commonly applied in bladder cancer, e.g. optical coherence tomography, narrow-band imaging, fluorescence angiography, and photodynamic diagnostics (88,89). A feature that underlines the potential that hybrid strategies could have in this indication. Hence one could easily make a case for e.g. ^{18}F-FDG Cerenkov imaging strategies (possibly complemented with the use of a DROP-IN beta probe).

Discussion

Interventional molecular imaging plays an increasingly leading role in the guidance of surgical interventions. With that, RGS is currently still more widely applied than fluorescence-guided surgery (2). The current evolution in surgical technologies is increasingly driving the field towards minimal invasive procedures. A trend that has created a need for new RGS modalities and tracking solutions that are compatible with (robot-assisted) laparoscopic surgery.

The presented overview indicates that the radiopharmaceuticals are not impacted when moving towards minimally invasive surgical approaches. Moreover, the experience obtained in the area of SLN imaging seems to provide the roadmap for the technological developments in RGS and the preference for certain radioactive emissions. Being able to build on the foundations provided by decades of experience and refinements in SLN surgery, in our opinion, thus helps provide a head start for the dissemination of RGS activities using tumor-receptor targeted radiopharmaceuticals.

The transition from open gamma probe, to elongated laparoscopic gamma probe to DROP-IN gamma probe illustrates how proven detector technologies can evolve to accommodate use in the most modern robot-assisted workflows (figure 2). This example also indicates that a lot can be won when the surgeon is able to use the RGS technologies autonomously (12). Since the robotic workflow makes use of a remote surgical console, it also provides a platform for enrichment of the surgical feedback using alternative data streams, such as gamma detection, fluorescence detection, as well as augmented reality and virtual reality visualizations. The latter two visualization strategies help realize GPS-like navigation that guides the positioning of surgical-instruments based on preoperatively acquired images of the target. A remaining challenge herein are tissue deformations. Corrections for such deformations can be made using intraoperative tracing or imaging methods. There is a need for tracers that cover the path from preoperative planning, to intraoperative guidance and intraoperative confirmation. Current data suggest that hybrid-radiopharmaceuticals, that integrate nuclear and optical detection methods, enable the most accurate imaging along the entire path (90).

Urology has been the leading discipline in the implementation of robotic surgery and it should come as no surprise that it has also been leading in the implementation of advanced RGS solutions. This, however, is not where it ends. The technical concepts presented for SLN and tumor receptor-targeted applications are so generic that they can also be explanted to upcoming robotic indications in e.g. gynecology, general oncologic surgery, thoracic oncologic surgery and even in head and neck cancer. The main prerequisite

for this route of RGS dissemination is the availability of a target-specific radiopharmaceutical and imaging signatures that are compatible with clinically available modalities. That said, the rapid developments made in alternative imaging approaches, such as multi-color imaging (61), beta-tracing (37,91) and Cerenkov imaging (92,93), do clear the way for alternative imaging signatures as well.

Conclusions

Advances created in the area of robot-assisted SLN resections in the field of urology for a large part provide the foundations and roadmap for ongoing dissemination of RGS to other indications. Trends herein are: the use of hybrid tracers, creating a connection between surgical modalities and the robotic platform, and the implementation of tool-tracking and navigation strategies.

Acknowledgements

This review was supported by an NWO-TTW-VICI grant (TTW 16141).

m.n.van_oosterom@lumc.nl ♦

References

1. Povoski SP, Neff RL, Mojzisik CM, et al. A comprehensive overview of radioguided surgery using gamma detection probe technology. World J Surg Oncol 2009;7:11
2. Van Oosterom MN, Rietbergen DD, Welling MM, Van Der Poel HG, Maurer T, Van Leeuwen FW. Recent advances in nuclear and hybrid detection modalities for image-guided surgery. Expert Rev Med Devices 2019;16:711-34
3. Juo Y-Y, Mantha A, Abiri A, Lin A, Dutson E. Diffusion of robotic-assisted laparoscopic technology across specialties: a national study from 2008 to 2013. Surg Endosc 2018;32:1405-13
4. van Oosterom MN, Simon H, Mengus L, et al. Revolutionizing (robot-assisted) laparoscopic gamma tracing using a drop-in gamma probe technology. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2016;6:1
5. Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. Eur Urol 2008;54:885-92
6. Olmos RAV, Rietbergen DD, Rubello D, et al. Sentinel Node Imaging and Radioguided Surgery in the Era of SPECT/CT and PET/CT: Toward New Interventional Nuclear Medicine Strategies. Clin Nucl Med 2020;45:771-7
7. Herrmann K, Nieweg OE, Povoski SP. Radioguided Surgery: Springer; 2016
8. Wit EM, Acar C, Grivas N, et al. Sentinel node procedure in prostate cancer: a systematic review to assess diagnostic accuracy. Eur Urol 2017;71:596-605
9. Dell'Oglio P, de Vries HM, Mazzone E, et al. Hybrid Indocyanine Green–99mTc-nanocolloid for Single-photon Emission Computed Tomography and Combined Radio- and Fluorescence-guided Sentinel Node Biopsy in Penile Cancer: Results of 740 Inguinal Basins Assessed at a Single Institution. Eur Urol 2020, E-pub ahead of print
10. Meershoek P, van Oosterom MN, Simon H, et al. Robot-assisted laparoscopic surgery using DROP-IN radioguidance: first-in-human translation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46:49-53
11. van Leeuwen FW, van Oosterom MN, Meershoek P, et al. Minimal-invasive robot-assisted image-guided resection of prostate-specific membrane antigen-positive lymph nodes in recurrent prostate cancer. Clin Nucl Med 2019;44:580-1
12. Dell'Oglio P, Meershoek P, Maurer T, et al. A DROP-IN Gamma Probe for Robot-assisted Radioguided Surgery of Lymph Nodes During Radical Prostatectomy. Eur Urol 2020, E-pub ahead of print
13. Vidal-Sicart S, Seva A, Campos F, et al. Clinical use of an opto-nuclear probe for hybrid sentinel node biopsy guidance: First results. Int J Comp Assist Radiol Surg 2019;14:409-16
14. Poumellec M, Dejode M, Figl A, et al. Sentinel node detection using optonuclear probe (gamma and fluorescence) after green indocyanine and radio-isotope injections. Gynecol Obstet Fertil. 2016;44:207-10
15. van den Berg NS, Simon H, Kleinjan GH, et al. First-in-human evaluation of a hybrid modality that allows combined radio-and (near-infrared) fluorescence tracing during surgery. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:1639-47
16. Kang HG, Song SH, Han YB, Lee H-Y, Kim KM, Hong SJ. Proof-of-concept of a multimodal laparoscope for simultaneous NIR/gamma/visible imaging using wavelength division multiplexing. Opt Express 2018;26:8325-39
17. Meershoek P, Buckle T, van Oosterom MN, KleinJan GH, van der Poel HG, van Leeuwen F. Can Intraoperative Fluorescence Imaging Identify All Lesions While the Road Map Created by Preoperative Nuclear Imaging Is Masked? J Nucl Med 2019;61:834-41
18. Bowles H, Sánchez N, Tapias A, et al. Radioguided surgery and the GOSTT concept: From pre-operative image and intraoperative navigation to image-assisted excision. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (English Edition) 2017;36:175-84
19. KleinJan GH, van den Berg NS, van Oosterom MN, et al. Toward (hybrid) navigation of a fluorescence camera in an open surgery setting. J Nucl Med 2016;57:1650-3
20. Brouwer OR, Buckle T, Bunschoten A, et al. Image navigation as a

means to expand the boundaries of fluorescence-guided surgery. Phys Med Biol 2012;57:3123
21. van Oosterom MN, Engelen MA, van den Berg NS, et al. Navigation of a robot-integrated fluorescence laparoscope in preoperative SPECT/CT and intraoperative freehand SPECT imaging data: a phantom study. J Biomed Opt 2016;21:086008
22. van Oosterom MN, Houwing KM, Roos PR, et al. Fluorescence-based video tracking of the DROP-IN gamma probe during robotic surgery - technological evaluation in porcine models Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:1-753
23. van Oosterom MN, Meershoek P, KleinJan GH, et al. Navigation of fluorescence cameras during soft tissue surgery—is it possible to use a single navigation setup for various open and laparoscopic urological surgery applications? J Urol 2018;199:1061-8
24. van Oosterom MN, van der Poel HG, Navab N, van de Velde CJ, van Leeuwen FW. Computer-assisted surgery: virtual-and augmented-reality displays for navigation during urological interventions. Curr Opinion Urol 2018;28:205-13
25. Wendler T, Herrmann K, Schnelzer A, et al. First demonstration of 3-D lymphatic mapping in breast cancer using freehand SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1452-61
26. KleinJan GH, Karakullukçu B, Klop WMC, Engelen T, van den Berg NS, van Leeuwen FW. Introducing navigation during melanoma-related sentinel lymph node procedures in the head-and-neck region. EJNMMI Research 2017;7:65
27. Markus A, Ray ASC, Bolla D, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial and cervical cancers using freehand SPECT—first experiences. Gynecol Surg 2016;13:499-506
28. Fuerst B, Sprung J, Pinto F, et al. First robotic SPECT for minimally invasive sentinel lymph node mapping. IEEE Trans Med Imaging 2015;35:830-8
29. Vermeeren L, Valdés Olmos RA, Meinhardt W, et al. Value of SPECT/CT for detection and anatomic localization of sentinel lymph nodes before laparoscopic sentinel node lymphadenectomy in prostate carcinoma. J Nucl Med 2009;50:865-70
30. Pijpers R, Buist MR, Van Lingen A, et al. The sentinel node in cervical cancer: scintigraphy and laparoscopic gamma probe-guided biopsy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1479-86
31. Ohyama C, Chiba Y, Yamazaki T, Endoh M, Hoshi S, Arai Y. Lymphatic mapping and gamma probe guided laparoscopic biopsy of sentinel lymph node in patients with clinical stage I testicular tumor. J Urol 2002;168:1390-5
32. Saikawa Y, Otani Y, Kitagawa Y, et al. Interim results of sentinel node biopsy during laparoscopic gastrectomy: possible role in function-preserving surgery for early cancer. World J Surg 2006;30:1962-8
33. De Haas RJ, Wicherts DA, Hobbelink MG, et al. Sentinel lymph node mapping in colon cancer using radiocolloid as a single tracer: a feasibility study. Nucl Med Commun 2012;33:832-7
34. Kitagawa Y, Kitajima M. Gastrointestinal cancer and sentinel node navigation surgery. J Surg Oncol 2002;79:188-93
35. Kitagawa Y, Kitano S, Kubota T, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer—toward a confluence of two major streams: a review. Gastric Cancer 2005;8:103-10
36. Vermeeren L, Valdés Olmos RV, Meinhardt W, et al. Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:1029-36
37. Collamati F, van Oosterom MN, De Simoni M, et al. A DROP-IN beta probe for robot-assisted 68Ga-PSMA radioguided surgery: first ex vivo technology evaluation using prostate cancer specimens. EJNMMI Research 2020;10:1-10
38. Huang B, Tsai Y-Y, Cartucho J, et al. Tracking and visualization of the sensing area for a tethered laparoscopic gamma probe. Int J Comp Assist Radiol Surg 2020;15:1389-97
39. Heller S, Zanzonico P. Nuclear probes and intraoperative gamma cameras. Semin Nucl Med 2011;41:166-81
40. Hellingman D, Vidal-Sicart S. The use of intraoperative small and large field of view gamma cameras for radioguided surgery. Radioguided Surgery: Springer; 2016:35-56
41. Tsuchimochi M, Hayama K. Intraoperative gamma cameras for radioguided surgery: technical characteristics, performance parameters, and clinical applications. Phys Med 2013;29:126-38
42. Vermeeren L, Meinhardt W, Bex A, et al. Paraaortic sentinel lymph nodes: toward optimal detection and intraoperative localization using SPECT/CT and intraoperative real-time imaging. J Nucl Med 2010;51:376-82
43. Bugby S, Lees J, Ng A, Alqahtani M, Perkins A. Investigation of an SFOV hybrid gamma camera for thyroid imaging. Phys Med 2016;32:290-6
44. Hellingman D, Vidal-Sicart S, Paredes P, Olmos RAV. A new portable hybrid camera for fused optical and scintigraphic imaging: first clinical experiences. Clin Nucl Med 2016;41:e39-e43
45. Lees JE, Bugby SL, Bark A, Bassford DJ, Blackshaw P, Perkins A. A hybrid camera for locating sources of gamma radiation in the environment. J Instrum 2013;8:P10021

46. Waelkens P, van Oosterom MN, van den Berg NS, Navab N, van Leeuwen FW. Surgical navigation: an overview of the state-of-the-art clinical applications. Radioguided Surgery: Springer; 2016:57-73
47. Bernhardt S, Nicolau SA, Soler L, Doignon C. The status of augmented reality in laparoscopic surgery as of 2016. Med Image Analysis 2017;37:66-90
48. Brouwer OR, van den Berg NS, Mathéron HM, et al. Feasibility of intraoperative navigation to the sentinel node in the groin using preoperatively acquired single photon emission computerized tomography data: transferring functional imaging to the operating room. J Urol 2014;192:1810-6
49. Bluemel C, Matthies P, Herrmann K, Povoski SP. 3D scintigraphic imaging and navigation in radioguided surgery: freehand SPECT technology and its clinical applications. Expert Rev Med Devices 2016;13:339-51
50. Schilling C, Gnansegaran G, Thavaraj S, McGurk M. Intraoperative sentinel node imaging versus SPECT/CT in oral cancer-A blinded comparison. Eur J Surg Oncol 2018;44:1901-7
51. Monge F, Shakir DI, Lejeune F, Morandi X, Navab N, Jannin P. Acquisition models in intraoperative positron surface imaging. Int J Comp Assist Radiol Surg 2017;12:691-703
52. van Oosterom MN, Meershoek P, Welling MM, et al. Extending the hybrid surgical guidance concept with freehand fluorescence tomography. IEEE Trans Med Imaging 2019;39:226-35
53. Wendler T, Traub J, Ziegler SI, Navab N. Navigated three dimensional beta probe for optimal cancer resection. Paper presented at: International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, 2006
54. van Leeuwen FW, Hardwick JC, van Erkel AR. Luminescence-based imaging approaches in the field of interventional molecular imaging. Radiology 2015;276:12-29
55. Cacciamani GE, Shakir A, Tafuri A, et al. Best practices in near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green (NIRF/ICG)-guided robotic urologic surgery: a systematic review-based expert consensus. World J Urol 2019:1-14
56. KleinJan G, Van Werkhoven E, van Den Berg N, et al. The best of both worlds: a hybrid approach for optimal pre-and intraoperative identification of sentinel lymph nodes. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:1915-25
57. Stoffels I, Dissemond J, Pöppel T, Schadendorf D, Klode J. Intraoperative fluorescence imaging for sentinel lymph node detection: prospective clinical trial to compare the usefulness of indocyanine green vs technetium Tc 99m for identification of sentinel lymph nodes. JAMA Surg 2015;150:617-23
58. KleinJan GH, Hellingman D, van den Berg NS, et al. Hybrid surgical guidance: does hardware integration of γ-and fluorescence imaging modalities make sense? J Nucl Med 2017;58:646-50
59. Meershoek P, KleinJan GH, van Oosterom MN, et al. Multispectral-fluorescence imaging as a tool to separate healthy from disease-related lymphatic anatomy during robot-assisted laparoscopy. Journal of Nuclear Medicine. 2018;59:1757-60
60. Meershoek P, KleinJan GH, van Willigen DM, et al. Multi-wavelength fluorescence imaging with a da Vinci Firefly—a technical look behind the scenes. J Robotic Surg 2020:1-10
61. van Beurden F, van Willigen DM, Vojnovic B, et al. Multi-wavelength Fluorescence in image-guided surgery, clinical feasibility and future perspectives. Mol Imaging. 2020;19:1536012120962333
62. van den Berg NS, Buckle T, KleinJan GH, van der Poel HG, van Leeuwen FW. Multispectral fluorescence imaging during robot-assisted laparoscopic sentinel node biopsy: a first step towards a fluorescence-based anatomic roadmap. Eur Urol 2017;72:110-7
63. van Willigen DM, van den Berg NS, Buckle T, et al. Multispectral fluorescence guided surgery; a feasibility study in a phantom using a clinical-grade laparoscopic camera system. Amer J Nucl Med Mol Imaging 2017;7:138
64. Derks YH, Löwik DW, Sedelaar JM, et al. PSMA-targeting agents for radio-and fluorescence-guided prostate cancer surgery. Theranostics 2019;9:6824
65. Hensbergen AW, van Willigen DM, van Beurden F, et al. Image-Guided Surgery: Are We Getting the Most Out of Small-Molecule Prostate-Specific-Membrane-Antigen-Targeted Tracers? Bioconjug Chem 2019;31:375-95
66. Maurer T, Robu S, Schottelius M, et al. 99mTechnetium-based prostate-specific membrane antigen–radioguided surgery in recurrent prostate cancer. Eur Urol 2019;75:659-66
67. van Leeuwen FW, Winter A, van Der Poel HG, et al. Technologies for image-guided surgery for managing lymphatic metastases in prostate cancer. Nat Rev Urol 2019;16:159-71
68. Horn T, Krönke M, Rauscher I, et al. Single lesion on prostate-specific membrane antigen-ligand positron emission tomography and low prostate-specific antigen are prognostic factors for a favorable biochemical response to prostate-specific membrane antigen-targeted radioguided surgery in recurrent prostate cancer. Eur Urol 2019;76:517-23
69. Maurer T, Weirich G, Schottelius M,

et al. Prostate-specific membrane antigen–radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer. Eur Urol 2015;68:530-4
70. Knipper S, Ascalone L, Ziegler B, et al. Local recurrence after radical prostatectomy and additive radiation–can PSMA-radioguided surgery prolong therapy-free survival? Eur Urol Open Sci 2020;19:e1222
71. Maurer T, Graefen M, van der Poel H, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen–Guided Surgery. J Nucl Med 2020;61:6-12
72. Schottelius M, Wurzer A, Wissmiller K, et al. Synthesis and preclinical characterization of the PSMA-targeted hybrid tracer PSMA-I&F for nuclear and fluorescence imaging of prostate cancer. J Nucl Med 2019;60:71-8
73. Darr C, Harke N, Radtke JP, et al. Intraoperative 68Gallium-PSMA Cerenkov Luminescence Imaging for surgical margins in radical prostatectomy–a feasibility study. J Nucl Med 2020:jnumed. 119.240424
74. olde Heuvel J, van der Poel HG, Bekers EM, et al. 68 Ga-PSMA Cerenkov luminescence imaging in primary prostate cancer: first-in-man series. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:2624-32
75. Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D, et al. Three-dimensional elastic augmented-reality robot-assisted radical prostatectomy using hyperaccuracy three-dimensional reconstruction technology: a step further in the identification of capsular involvement. Eur Urol 2019;76:505-14
76. Simpfendörfer T, Baumhauer M, Müller M, et al. Augmented reality visualization during laparoscopic radical prostatectomy. J Endourol 2011;25:1841-5
77. Prostate molecular targeting to enhance surgery using IR800 IAB2M. ISRCTN Registry website. https://www.isrctn.com/editorial/retrieveFile/bb913a29-f155-435a-8d21-921fed454fed/34933
78. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Eur Urol 2017;71:606-17
79. Hekman MC, Rijpkema M, Langenhuijsen JF, Boerman OC, Oosterwijk E, Mulders PF. Intraoperative imaging techniques to support complete tumor resection in partial nephrectomy. Eur Urol Focus 2018;4:960-8
80. Povoski SP, Hall NC, Murrey Jr DA, et al. Multimodal imaging and detection strategy with 124 I-labeled chimeric monoclonal antibody cG250 for accurate localization and confirmation of extent of disease during laparoscopic and open surgical resection of clear cell renal cell carcinoma. Surg Innov 2013;20:59-69
81. Hekman MC, Rijpkema M, Muselaers CH, et al. Tumor-targeted dual-modality imaging to improve intraoperative visualization of clear cell renal cell carcinoma: a first in man study. Theranostics 2018;8:2161
82. Bertolo R, Hung A, Porpiglia F, Bove P, Schleicher M, Dasgupta P. Systematic review of augmented reality in urological interventions: the evidences of an impact on surgical outcomes are yet to come. World J Urol 2020;38:2167-76
83. Porpiglia F, Amparore D, Checcucci E, et al. Current use of three-dimensional model technology in urology: a road map for personalised surgical planning. Eur Urol Focus 2018;4:652-6
84. Porpiglia F, Checcucci E, Amparore D, et al. Three-dimensional augmented reality robot-assisted partial nephrectomy in case of complex tumours (PADUA≥ 10): a new intraoperative tool overcoming the ultrasound guidance. Eur Urol 2020;78:229-38
85. Simpfendörfer T, Gasch C, Hatiboglu G, et al. Intraoperative computed tomography imaging for navigated laparoscopic renal surgery: first clinical experience. J Endourol 2016;30:1105-11
86. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saïghi D, Debré B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. Eur Urol 2003;43:241-5
87. Schwaibold HE, Sivalingam S, May F, Hartung R. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. BJU international 2006;97:1199-201
88. Chang TC, Marcq G, Kiss B, Trivedi DR, Mach KE, Liao JC. Image-guided transurethral resection of bladder tumors–current practice and future outlooks. Bladder Cancer 2017;3:149-59
89. Kriegmair MC, Rother J, Grychtol B, et al. Multiparametric Cystoscopy for Detection of Bladder Cancer Using Real-time Multispectral Imaging. Eur Urol 2020;77:251-9
90. van Leeuwen FW, Schottelius M, Brouwer OR, et al. Trending: Radioactive and fluorescent bimodal/hybrid tracers as multiplexing solutions for surgical guidance. J Nucl Med 2020;61:13-9
91. Camillocci ES, Baroni G, Bellini F, et al. A novel radioguided surgery technique exploiting β− decays. Scientific Reports 2014;4:4401
92. Ciarrocchi E, Belcari N. Cerenkov luminescence imaging: physics principles and potential applications in biomedical sciences. EJNMMI Physics 2017;4:1-31
93. Das S, Thorek DL, Grimm J. Cerenkov imaging. Advances in cancer research. Vol 124: Elsevier; 2014:213-34

Translationeel onderzoek ten bate van hersenonderzoek binnen de nucleaire geneeskunde

Prof. J. Booij, MD, PhD[1] en prof. B. van Berckel, MD, PhD[2]
Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, locatie [1]Academisch Medisch Centrum en [2]Vrije Universiteit, Amsterdam UMC, Amsterdam

Samenvatting
Translationeel onderzoek is belangrijk om fundamenteel preklinisch onderzoek te vertalen naar humane toepassingen en zo de vooruitgang van het PET/SPECT onderzoek van de hersenen te bespoedigen. In deze beschouwing zal een aantal aspecten van fundamenteel en translationeel onderzoek kort besproken worden. We zullen ingaan op de farmacologische karakterisatie van (nieuwe) PET/SPECT tracers, en het gebruik van diermodellen en preklinisch beeldvormend onderzoek ten bate van translationeel onderzoek. We ronden af met een korte gedachtewisseling over de positie van translationeel onderzoek ten bate van PET/SPECT-hersenonderzoek in ons eigen land.

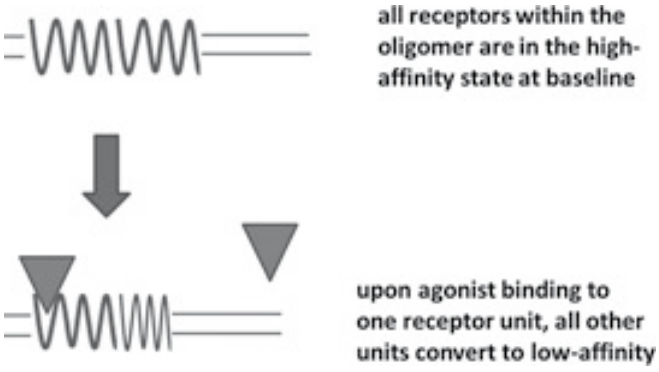
Translationeel onderzoek, waaronder wordt verstaan de schakel tussen fundamenteel (veelal uitgevoerd in het laboratorium) en klinisch onderzoek, is van cruciaal belang om een beter begrip te krijgen in de pathofysiologie van ziekteprocessen en is essentieel om de vooruitgang van de nucleaire geneeskunde te bespoedigen. Uiteraard geldt dit voor alle deelgebieden van de nucleaire geneeskunde, maar hier willen we ons richten op translationeel onderzoek ten faveure van hersenonderzoek. Een aantal aspecten van translationeel onderzoek zal in deze beschouwing besproken worden, waarbij we ons realiseren dat niet alle aspecten aan bod zullen komen, en dat onze keuzes veelal geïnspireerd zijn op eigen onderzoek en interesses. Regelmatig zullen we het een en ander illustreren met voorbeelden.

We zullen allereerst de rol van fundamenteel/translationeel onderzoek ten behoeve van het farmacologisch karakteriseren van nieuwe radiotracers bespreken. Dan volgt een beschouwing over de waarde van diermodellen bij het evalueren van (nieuwe) radiotracers, gevolgd door een korte bespreking van de rol van preklinisch beeldvormend onderzoek binnen translationeel hersenonderzoek. Deze beschouwing zal eindigen met een beschrijving van de positie van translationeel neuro PET/SPECT onderzoek in Nederland.

Farmacologische karakterisatie van (nieuwe) radiotracers
De synthese van nieuwe PET of SPECT tracers is veelal gebaseerd op een hypothese die varieert per ziektebeeld en aangeeft aan welke structuur (bijvoorbeeld een specifieke neuroreceptor) de radiotracer *in vivo* zou moeten binden. Zo staat bij schizofrenie en verslaving de dopaminerge neurotransmissie al jaren in de belangstelling, bij depressie het serotonerge systeem en bij de ziekte van Alzheimer het tau- en amyloïdeiwit. Waar jaren geleden nog vaak hersenweefsel van kleine proefdiertjes werd gebruikt om de in vitro affiniteit van nieuwe tracers voor een bepaalde receptor te bepalen (1,2), wordt thans meestal gebruik gemaakt van cellijnen waarin een bepaalde target (bijvoorbeeld een bepaalde receptor) tot expressie wordt gebracht. Zo gebruikten wij cellijnen die de humane dopamine D_2-receptor tot expressie brengt om de affiniteit van nieuwe agonist tracers voor de dopamine $D_{2/3}$-receptor te bepalen (3,4). Om de selectiviteit van een tracer te evalueren worden vaak meerdere cellijnen gebruikt, die ieder een andere receptor tot expressie brengen. Omdat het ondoenlijk is voor een universitair instituut om honderden cellijnen op te zetten en te onderhouden voor allerlei verschillende targets, worden deze selectiviteitstesten vaak (deels) uitbesteed aan gespecialiseerde bedrijven.

Voor hersenonderzoek, ten behoeve van beeldvorming van neuroreceptoren, wordt over het algemeen ingezet op de ontwikkeling van radiotracers die met hoge affiniteit aan een specifieke target/receptor binden, veelal in het laag nanomolaire bereik (5). Zo heeft de radiotracer ^{123}I-iodobenzamide (^{123}I-IBZM)

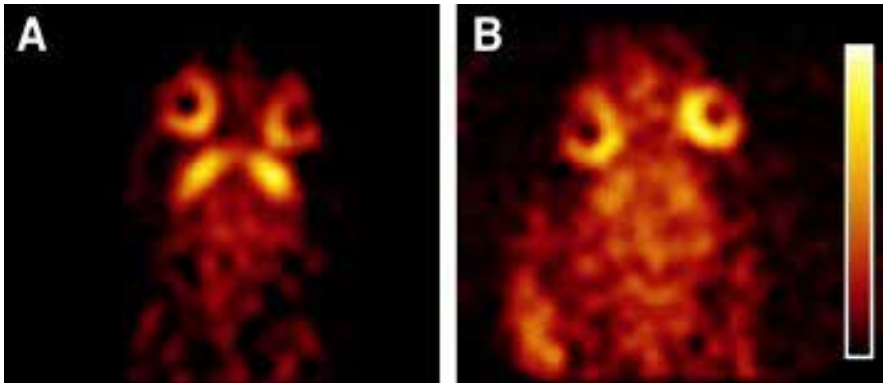
bijvoorbeeld een affiniteit voor de dopamine D_2-en D_3-receptor in het laag nanomolaire bereik (1,6 - 2,2 nM) hetgeen het geschikt maakt om dopamine $D_{2/3}$-receptoren in het striatum af te beelden, alwaar deze receptoren rijkelijk tot expressie komen (6-8). Radiotracers met ultra-hoge affiniteit (picomolaire bereik) worden vaak ontwikkeld met als doel de receptordichtheid te kwantificeren in gebieden waarin de betreffende receptor niet intens tot expressie komt. De radiotracers ^{123}I-epidepride en ^{18}F-fallypride hebben bijvoorbeeld een heel hoge affiniteit voor de dopamine D_2-receptor (^{123}I-epidepride: 25 - 46 pM) en dit maakt ze geschikt om in extrastriatale gebieden, zoals de cortex, dopamine $D_{2/3}$-receptor af te beelden en te kwantificeren (2,9,10).
Overigens is het niet zo dat het alleen maar nuttig is om nieuw gesynthetiseerde radiotracers farmacologisch te karakteriseren. Vaak zijn "oudere" radiotracers maar beperkt gekarakteriseerd, eenvoudigweg omdat allerlei farmacologische technieken nog niet voorhanden waren ten tijde dat het *in vitro* gedrag van de radiotracer werd bestudeerd, terwijl farmacologische en neurobiologische inzichten en technieken evolueren. Ter illustratie: de SPECT tracer ^{123}I-iododexetimide (^{123}I-IDEX) is ontwikkeld voor het afbeelden en kwantificeren van muscarine-receptoren. Toen deze tracer werd ontwikkeld (eind tachtiger jaren van de vorige eeuw), was nog niet bekend dat er tenminste vijf verschillende muscarine-receptoren zijn. De tracer werd alleen maar, wat affiniteit betreft, getest op hersenweefsel dat alle bekende muscarine-receptoren tot expressie brengt. Gezien onze interesse in de rol van het muscarine-systeem bij cognitieve stoornissen bij psychose, hebben we de affiniteit van ^{123}I-IDEX voor muscarine-receptoren pas een aantal jaren geleden opnieuw geëvalueerd, door gebruik te maken van cellijnen die de vijf bekende muscarine-receptoren tot expressie brengen. In dit onderzoek konden we aantonen dat deze radiotracer de hoogste affiniteit heeft voor de muscarine M_1-receptor (11). Een tweede illustratie: het is al langer bekend dat de radiotracer ^{123}I-IBZM bindt aan dopamine $D_{2/3}$-receptoren, en deze radiotracer wordt beschreven als een klassieke antagonist (6). Echter gebruik makend van een functionele (cAMP) assay konden we aantonen dat ^{123}I-IBZM zich gedraagt als een inverse agonist. Deze observatie is van belang omdat een aantal klassieke antipsychotica thans opnieuw geclassificeerd wordt als inverse agonist i.p.v. klassieke antagonist, en inverse agonisten vooral binden aan de low-affinity site van een receptor (4). Een derde voorbeeld illustreert hoe een observatie gedaan bij humaan beeldvormend onderzoek kan leiden tot nieuw translationeel onderzoek. Zo constateerden we dat bij therapieresistente patiënten met een obsessief compulsieve stoornis (OCD), het aanzetten van de hersenstimulator (deep brain stimulation) niet alleen leidde tot een uitstoot van dopamine in het striatum en bijkomende vermindering van OCD-gerelateerde klachten, maar dat dit ook gepaard ging met verbeterde plasma insulinespiegels (12). Echter het werkingsmechanisme hiervan was onbekend. Om hier meer inzicht in te krijgen hebben we in samenwerking met een Amerikaanse onderzoeksgroep achterhaald dat optogenetische activatie van dopamine D_1-receptoren in het ventrale striatum bij muizen leidde tot een verandering in perifere insuline sensitiviteit (8). Op deze wijze kan translationeel onderzoek leiden tot nieuwe inzichten en bijbehorend onderzoek.



Figuur 1. De high-affinity en low-affinity toestand van een receptor (volgens de zogenaamde oligomerisatie-theorie; voor details zie referentie 13). De high-affinity toestand van de receptor is afgebeeld als een sinusoïde, en de low-affinity toestand als een gecomprimeerde sinusoïde. De agonist is weergegeven als een driehoek. Een agonist (radiotracer) bindt aan de receptor in de high-affinity toestand, en hierdoor verandert de toestand van de receptor (herdruk uit: Shalgunov et al., Med Res Rev 2019).

Het idee is dat vele receptoren, waaronder de dopamine D_2-receptor, voor kunnen komen in de high- en low-affinity toestand, en dat deze configuraties voortdurend in elkaar kunnen overgaan (13). Er is een aantal theorieën hoe dit plaats zou kunnen vinden. Een voorbeeld van zo'n theorie wordt getoond in figuur 1 (voor details zie 13). Agonisten binden aan de high-affinity site, terwijl antagonisten zowel aan de high- als low-affinity site binden (figuur 1). Zo is er een invloedrijke theorie die stelt dat er bij psychose een disbalans is

in de expressie van de high- versus de low-affinity state van de dopamine D_2-receptor (13). Daarom worden steeds meer agonist tracers succesvol ontwikkeld die aan de high-affinity site van de dopamine D_2-receptor binden, bijvoorbeeld ^{11}C-PHNO (14). Om inderdaad te kunnen bepalen middels in-vitro onderzoek of er binding aan de high-affinity site is, is het gebruik van functionele assays onontbeerlijk (4). Overigens geven de resultaten van de eerste humane ^{11}C-PHNO PET studies bij psychose geen ondersteuning voor de eerder genoemde theorie dat bij psychose de expressie van dopamine D_2-receptoren in de high-affinity state verhoogd zou zijn (13,15).



Figuur 2. Pinhole ^{123}I-FP-CIT SPECT studie in een controle muis (A), en een muis die voorbehandeld is met 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) (B; MPTP wordt in astrocyten in de hersenen omgezet in MPP+ dat neurotoxisch is voor dopamine-producerende neuronen). In de controle muis is er symmetrische en intense opname van het radiofarmacon zichtbaar in het striatum, terwijl in de MPTP-behandelde muis nauwelijks activiteit aanwezig is in het striatum (herdruk uit: Andringa et al., NeuroImage 2015).

Een adequate tracer voor hersenonderzoek dient de bloedhersenbarrière (BHB) te kunnen passeren. Een *in vitro* bepaling van de lipofiliteit in combinatie met de grootte van het molecuul wordt vaak gebruikt als voorspeller of de tracer de BHB zal passeren (5). Bovendien wordt vaak al *in vitro* getest of de tracer een substraat is voor P-glycoproteïne (PgP). PgP speelt een rol bij de efflux van moleculen uit de hersenen. Wanneer een nieuwe radiotracer een substraat is voor PgP, is het meestal niet geschikt voor hersenonderzoek, omdat het dan weer door de BHB wordt teruggepompt naar extracerebraal. Overigens kan hier wel gebruik van worden gemaakt om de PgP functie *in vivo* te testen. Zo waren wij in staat om met (R)-^{11}C-verapamil aan te tonen dat de PgP-functie in de BHB bij de ziekte van Alzheimer verstoord is (16).

Diermodellen

Bij de evaluatie van nieuwe tracers is *in vivo/ex vivo* onderzoek in kleine proefdieren essentieel. Doel van een van de eerste dierproeven is vaak om te testen of de radiotracer in gezonde kleine knaagdieren de BHB in voldoende mate passeert. Dit kan bestudeerd worden middels *ex vivo* bepalingen (activiteitsbepaling in hersengebieden), *ex vivo* storage fosfor imaging/autoradiografie of preklinische beeldvorming (zie ook verderop).

Ook worden knock-out (KO) modellen steeds meer gebruikt bij de evaluatie van nieuwe PET/SPECT tracers. In samenwerking met een Amerikaanse onderzoeksgroep kregen we de beschikking over KO muizen voor de muscarine 1, 2, 3, 4 en 5 receptor om de hersendistributie van ^{123}I-IDEX te bestuderen. Zo konden we bepalen dat ^{123}I-IDEX *in vivo* vooral bindt aan de muscarine M_1-receptor (11). Dit is interessant omdat deze receptor als een veelbelovend target wordt gezien voor de behandeling van cognitieve stoornissen (17-19).

Ook andere diermodellen worden veel gebruikt bij de evaluatie van nieuwe tracers. Zo gebruikten wij bijvoorbeeld muizen-, ratten- en apenmodellen van de ziekte van Parkinson om aan te tonen dat de radiotracer ^{123}I-FP-CIT (DaTSCAN) inderdaad in staat is om degeneratie van nigrostriatale dopamineneuronen te detecteren (figuur 2; 20-22). Vaak zijn ook displacement/blockstudies in kleine diertjes nodig om definitief bewijs te vinden dat een tracer aan een bepaalde target bindt.

Een probleem bij moleculair beeldvormend onderzoek in diermodellen, en vooral bij studies in kleine proefdieren, is de spatiële resolutie van PET- en SPECT-systemen. Zo heeft PET een intrinsieke ondergrens aan de spatiële resolutie omdat na de desintegratie van het radionuclide het positron een paar millimeter door het weefsel reist voordat het voldoende energie verloren heeft om te fuseren met een elektron, het positroneum te vormen, wat vervolgens weer desintegreert in de 511 keV fotonen. De plek van de desintegratie is dus afhankelijk van de energie van het positron en is enige millimeters verwijderd van de plek van de emissie. Hoe kleiner de hersenen zijn, hoe hoger de kans dat dit tot problemen leidt. Bij SPECT speelt dit probleem niet, maar daar is de kwantificatie weer vaker een probleem. Al met al zijn diermodellen met kleine knaagdieren in het moleculair beeldvormend onderzoek

naar hersenziekten daarom helaas maar beperkt inzetbaar, en kan de interpretatie lastig zijn.

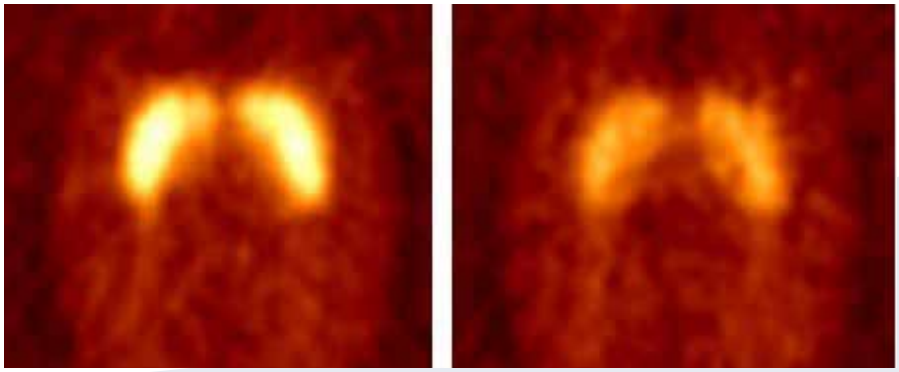
Humaan hersenmateriaal

Ook hersenweefsel van overledenen wordt gebruikt om nieuwe PET/SPECT tracers te karakteriseren. Zo konden Clark en medewerkers aantonen dat amyloïd imaging met ^{18}F-florbetapir de aanwezigheid van amyloïd in de hersenen bij autopsie goed kon voorspellen (23). Om te voorkomen dat er een te ruim interval zat tussen de scan en het autopsie onderzoek werden deelnemers geïncludeerd met een geringe levensverwachting (door andere oorzaken dan een hersenziekte). Aan hen werd niet alleen gevraagd om deel te nemen aan de PET studie, maar ook of ze na het overlijden hun hersenen ter beschikking wilden stellen voor het onderzoek. Zo kon bij 35 patiënten de ante-mortem ^{18}F-florbetapir PET scan binnen gemiddeld 99 dagen gecorreleerd worden aan een post-mortem kleuring van het amyloïd. Een andere strategie gebruikten Wolk en collega's. Zij bepaalden de expressie van amyloïd in hersenmateriaal dat beschikbaar kwam bij een drainwissel die werd uitgevoerd bij patiënten met een normal pressure hydrocephalus (NPH; NPH is een risicofactor voor verhoogde amyloïd stapeling in de hersenen), en toonden een correlatie aan met amyloïd load gemeten met ^{18}F-flutemetamol PET (24). Beide studies werden op verzoek van de FDA en EMA uitgevoerd en tonen een belangrijke ontwikkeling aan, namelijk dat bij de registratie van nieuwe PET/SPECT tracers, thans de nadruk ligt op bewijsvoering dat door de radiotracer het beoogde doel wordt afgebeeld in plaats van dat de diagnostische meerwaarde wordt aangetoond.

PET/SPECT studies in proefdieren

Ondanks de eerder genoemde problemen qua spatiële resolutie en kwantificatie kunnen PET/SPECT studies in kleine proefdieren vaak ingezet worden om te bestuderen of de radiotracer de BHB passeert, maar ook of de tracer zijn beoogde doel bereikt. Eerder werd al gememoreerd dat dit bijvoorbeeld behulpzaam kan zijn bij de validatie/karakterisatie van radiotracers die binden aan de dopamine transporter (DAT) (figuur 2). Bijkomend voordeel van studies in kleine dieren is dat het ook mogelijk is om aan het eind van het experiment de expressie van de target te bepalen *ex vivo/in vitro*. Zo konden we bijvoorbeeld aantonen dat de *in vivo* binding aan de DAT, gemeten met ^{123}I-FP-CIT SPECT gecorreleerd was met de DAT expressie zoals bepaald middels immunohistochemie (20).

Beeldvormend onderzoek, gebruikmakend van diermodellen, kan ook een beter inzicht geven in het in vivo gedrag van een PET/SPECT tracer. Zo worden dopamine $D_{2/3}$ tracers (bijvoorbeeld ^{123}I-IBZM, ^{11}C-raclopride of ^{11}C-PHNO) gebruikt om uitstoot van endogeen dopamine te meten (12,25-28; figuur 3). Uitstoot van dopamine leidt tot een lagere binding van de PET/SPECT tracer aan dopamine $D_{2/3}$-receptoren. Het algemene idee is dat dit komt door competitie van binding, aangezien zowel dopamine als het radiofarmacon aan dezelfde receptor binden (29). Echter, een consistentie observatie bij beeldvormend onderzoek was hiermee niet opgelost, namelijk dat het *in vivo* effect (dus verlaagde binding van de radiotracer aan dopamine $D_{2/3}$-receptoren) uren kan voortduren, terwijl het zeer aannemelijk is dat na een dopamine-uitstoot de dopamineconcentratie in de synapsspleet weer snel normaliseert. Uitstoot van dopamine leidt echter ook tot een downregulatie/internalisatie van dopaminereceptoren. Fundamenteel onderzoek toonde al eerder aan dat radiotracers als ^{123}I-IBZM/^{11}C-raclopride vooral binden aan D_2-receptoren die tot expressie komen op het celmembraan, en minder sterk aan geïnternaliseerde receptoren (30). Door gebruik te maken van een KO-model in muizen waarin geen internalisatie optreedt van de dopamine D_2-receptor, in combinatie met dopamine $D_{2/3}$-PET studies, konden Skinbjerg en medewerkers het aannemelijk maken dat internalisatie van dopamine D_2-receptoren een



Figuur 3. ^{11}C-raclopride PET studie uitgevoerd in een baviaan. Links: uitgangssituatie (voor interventie); rechts: situatie na intraveneuze amfetaminetoediening. De ^{11}C-raclopride binding in het striatum is duidelijk lager na amfetaminetoediening in vergelijking met de uitgangssituatie. De vermindering van de binding komt door het vrijgemaakte dopamine en is een indirecte maat voor de dopamine-afgifte die wordt veroorzaakt door de toediening van amfetamine.

belangrijke rol speelt bij de verlaagde binding van tracers die gemeten wordt nadat een dopamine-uitstoot heeft plaatsgevonden (31). Dit is een fraai voorbeeld van hoe translationeel beeldvormend onderzoek ingezet kan worden om ons inzicht in mechanistische processen te vergroten.

Een mogelijk probleem bij het interpreteren van moleculair beeldvormend onderzoek in kleine proefdieren is dat de dieren onder anesthesie gescand worden, en dat het anestheticum kan interfereren met het proces dat bestudeerd wordt. Gelukkig is het ook vaak mogelijk om pathofysiologische studies naar ziekteprocessen al snel in de mens uit te voeren, zodra het bekend is dat de PET/SPECT tracer in microdosering niet toxisch is en veilig gebruikt kan worden. Een groot voordeel is dat de relatief lage spatiële resolutie hier niet zozeer een beperking vormt en dat kwantificatie meestal goed mogelijk is. Zo konden we na een korte preklinische evaluatie de radiotracer ^{11}C-SMW139, die bindt aan de P2X7-receptor en gebruikt kan worden als marker voor pro-inflammatoire microglia, testen in een kleine groep patiënten die lijden aan multipele sclerose (MS). In deze studie konden we aantonen dat kwantificatie van deze PET tracer mogelijk is, en dat in MS de concentratie pro-inflammatoire microglia verhoogd is (32). De volgende stappen kunnen nu gezet worden: grootschalige replicatiestudies, longitudinale studies en geneesmiddelenonderzoek.

De Nederlandse situatie

De radiochemie is in Nederland sterk ontwikkeld, en internationaal gezien vooraanstaand, waardoor er regelmatig nieuwe PET/SPECT tracers worden ontwikkeld, ook ten bate van hersenonderzoek. Bovendien hebben we in ons land prima geoutilleerde afdelingen om preklinisch beeldvormend onderzoek uit te voeren middels micro PET/SPECT onderzoek. De meeste centra voeren (een deel van) de farmacologische karakterisatie van nieuwe radiotracers zelf uit. Indien het een antagonist tracer betreft is zo'n studie vaak niet zo ingewikkeld. Echter als het om bijvoorbeeld een (inverse) agonist radiotracer gaat, worden de analyses lastiger omdat het agonistisch gedrag aangetoond moet worden door gebruik te maken van functionele assays. Aangezien niet elke afdeling jaarlijks een nieuwe radiotracer voor hersenonderzoek synthetiseert, en het uitvoeren en interpreteren van functionele assays ervaring vereist, is het zo dat vaak binnen een lopend project het wiel opnieuw moet worden uitgevonden, wat nog verder bemoeilijkt wordt gezien het gebrek aan voldoende gekwalificeerd personeel. De vraag rest dan ook of we niet na moeten denken of we op landelijk niveau gezamenlijk het translationeel onderzoek op een (nog) hoger niveau kunnen tillen.

j.booij@amsterdamumc.nl ♦

Referenties

1. Verhoeff NP, Bobeldijk M, Feenstra MG, et al., In vitro and in vivo D2-dopamine receptor binding with [123I]S(-) iodobenzamide ([123I] IBZM) in rat and human brain. Int J Rad Appl Instrum B 1991;18:837-46
2. Kessler RM, Votaw JR, Schmidt DE et al., High affinity dopamine D2 receptor radioligands. [123I] and [125I]epidepride: in vivo studies in rhesus monkey brain and comparison with in vitro pharmacokinetics in rat brain. Life Sci 1993;53:241-50
3. van Wieringen JP, Shalgunov V, Janssen HM, Fransen PM, Janssen AG, Michel MC, Booij J, Elsinga PH. Synthesis and characterization of a novel series of agonist compounds as potential radiopharmaceuticals for imaging dopamine $D_{2/3}$ receptors in their high-affinity state. J Med Chem 2014;57:391-410
4. van Wieringen JP, Michel MC, Janssen HM, Janssen AG, Elsinga PH, Booij J. Agonist signalling properties of radiotracers used for imaging of dopamine D2/3 receptors. EJNMMI Res 2014;4:53
5. Pike VW. PET radiotracers: crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism. Trends Pharmacol Sci 2009;30:431-40
6. Zoons E, Tijssen MAJ, Dreissen YEM, Speelman JD, Smit M, Booij J. The relationship between the dopaminergic system and depressive symptoms in cervical dystonia. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:1375-82
7. Videbaek C, Toska K, Scheideler MA, Paulson OB, Moos Knudsen G. SPECT tracer [123I]IBZM has similar affinity to dopamine D2 and D3 receptors. Synapse 2000;38:338-42
8. Ter Horst KW, Lammers NM, Trinko R, et al., Striatal dopamine regulates systemic glucose metabolism in humans and mice. Sci Transl Med 2018;10(442):eaar3752
9. Varrone A, Fujita M, Verhoeff NP, et al., Test-retest reproducibility of extrastriatal dopamine D2 receptor imaging with [123I] epidepride SPECT in humans. J Nucl Med 2000; 41: 1343-51
10. van Duin EDA, Ceccarini J, Booij J, et al., Lower [18F]fallypride binding to dopamine D2/3 receptors in frontal brain areas in adults with 22q11.2 deletion syndrome: a positron emission tomography study. Psychol Med 2020;50:799-807
11. Bakker G, Vingerhoets WA, van Wieringen JP, et al., 123I-iododexetimide preferentially binds to the muscarinic receptor subtype M1 in vivo. J Nucl Med 2015;56:317-

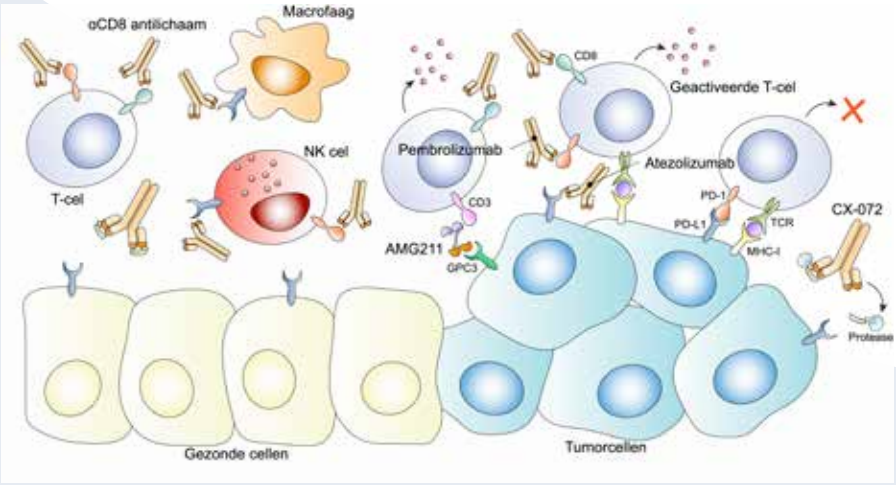
22
12. Figee M, de Koning P, Klaassen S, et al., Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 2014;75:647-52
13. Shalgunov V, van Waarde A, Booij J, Michel MC, Dierckx RAJO, Elsinga PH. Hunting for the high-affinity state of G-protein-coupled receptors with agonist tracers: Theoretical and practical considerations for positron emission tomography imaging. Med Res Rev 2019;39:1014-52
14. Ginovart N, Galineau L, Willeit M, et al. Binding characteristics and sensitivity to endogenous dopamine of [11C]-(+)-PHNO, a new agonist radiotracer for imaging the high-affinity state of D2 receptors in vivo using positron emission tomography. J Neurochem 2006;97:1089-103
15. Graff-Guerrero A, Mizrahi R, Agid O, et al., The dopamine D2 receptors in high-affinity state and D3 receptors in schizophrenia: a clinical [11C]-(+)-PHNO PET study. Neuropsychopharmacology 2009;34:1078-86
16. van Assema DM, Lubberink M, Bauer M, et al., Blood-brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer's disease. Brain 2012;135:181-9
17. Yi JH, Whitcomb DJ, Park SJ, Martinez-Perez C, Barbati SA, Mitchell SJ, Cho K. M1 muscarinic acetylcholine receptor dysfunction in moderate Alzheimer's disease pathology. Brain Commun 2020;2:fcaa058
18. Bakker G, Vingerhoets C, Boucherie D, Caan M, Bloemen O, Eersels J, Booij J, van Amelsvoort T. Relationship between muscarinic M1 receptor binding and cognition in medication-free subjects with psychosis. Neuroimage Clin 2018;18:713-9
19. Davie BJ, Christopoulos A, Scammells PJ. Development of M1 mAChR allosteric and bitopic ligands: prospective therapeutics for the treatment of cognitive deficits. ACS Chem Neurosci 2013;4:1026-48
20. Andringa G, Drukarch B, Bol JG, de Bruin K, Sorman K, Habraken JB, Booij J. Pinhole SPECT imaging of dopamine transporters correlates with dopamine transporter immunohistochemical analysis in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. Neuroimage 2005;26:1150-8
21. Booij J, Andringa G, Rijks LJ, Vermeulen RJ, De Bruin K, Boer GJ, Janssen AG, Van Royen EA. [123I]FP-CIT binds to the dopamine transporter as assessed by biodistribution studies in rats and SPECT studies in MPTP-lesioned monkeys. Synapse 1997;27:183-90
22. Knol RJJ, de Bruin K, Opmeer B, Voorn P, Jonker AJ, van Eck-Smit BLF, Booij J. Decreased ipsilateral [^{123}I]iododexetimide binding to cortical muscarinic receptors in unilaterally 6-hydroxydopamine lesioned rats. Nucl Med Biol 2014;41:90-5
23. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ et al., Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology JAMA 2011;305:275-83
24. Wolk D, Grachev ID, Buckley C, et al., Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. Arch Neurol 2011;68:1398-403
25. Gevonden M, Booij J, van den Brink W, Heijtel D, van Os J, Selten JP. Increased release of dopamine in the striata of young adults with hearing impairment and its relevance for the social defeat hypothesis of schizophrenia. JAMA Psychiatry 2014;71:1363-72
26. van de Giessen E, Celik F, Schweitzer DH, van den Brink W, Booij J. Striatal amphetamine-induced dopamine release and dopamine D2 receptor availability in obesity. J Psychopharmacol 2014; 28: 866-73
27. Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BN, Howes OD, Kahn RS, Stokes PR. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. Psychopharmacology (Berl) 2015;232:2723-9
28. van Berckel BN, Kegeles LS, Waterhouse R, et al., Modulation of amphetamine-induced dopamine release by group II metabotropic glutamate receptor agonist LY354740 in non-human primates studied with positron emission tomography. Neuropsychopharmacology 2006;31:967-77
29. Laruelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. J Cereb Blood Flow Metab 2000;20:423-51
30. Guo N, Guo W, Kralikova M, et al., Impact of D2 receptor internalization on binding affinity of neuroimaging radiotracers. Neuropsychopharmacology 2010;35:806-17
31. Skinbjerg M, Liow JS, Seneca N, et al., D2 dopamine receptor internalization prolongs the decrease of radioligand binding after amphetamine: a PET study in a receptor internalization-deficient mouse model. Neuroimage 2010;50:1402-7
32. Hagens MHJ, Golla SSV, Janssen B, et al., The P2X7 receptor tracer [11C]SMW139 as an in vivo marker of neuroinflammation in multiple sclerosis: a first-in man study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020;47:379-89

Moleculaire beeldvorming met ^{89}Zr-immunoPET in translationele studies op het gebied van immuuntherapie

D. Giesen, PharmD[1]; M.N. Lub-de Hooge, PharmD, PhD[2,3]; A.H. Brouwers, MD, PhD[3]
[1]Afdeling Medische Oncologie, [2]Afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, [3]Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Introductie

Immuuntherapie vormt een belangrijke pijler voor de behandeling van kanker en is inmiddels onderdeel van de behandelstrategie voor een groot aantal typen tumoren (1). Bij een deel van de patiënten leidt behandeling met immuuntherapie tot een betere overleving, er bestaat echter ook een groep patiënten die op deze behandeling niet respondeert. Veel onderzoek binnen de oncologie is gericht op de ontwikkeling van nieuwe immuuntherapeutische geneesmiddelen en farmaceutische bedrijven beschikken dan ook over een enorme pijplijn van geneesmiddelen met veelal innovatieve werkingsmechanismen. Deze middelen hebben met elkaar gemeen dat ze het eigen immuunsysteem stimuleren (2). Tumorcellen kunnen bijvoorbeeld een respons van het immuunsysteem ontwijken via het inschakelen van zogenaamde immuuncheckpoints, waardoor ze niet langer door het immuunsysteem worden herkend als lichaamsvreemd. Een behandeling met immuuncheckpoint remmers blokkeert deze immuuncheckpoints, waardoor immuuncellen de tumor weer kunnen herkennen en opruimen (figuur 1). Met name T-cellen spelen een essentiële rol bij een tumor-specifieke immuunrespons.



Figuur 1. Target binding en werkingsmechanisme van immuuntherapeutische antilichamen pembrolizumab (anti-PD-1), atezolizumab (anti-PD-L1), CX-072 (anti-PD-L1 prodrug), AMG211 (anti-CEA en anti-CD3 BiTE) en anti-CD8 antilichaam. PD-1: programmed cell death-1; PD-L1: programmed cell death-ligand 1; GPC3: glypican 3; MHC-I: major histocompatibility complex I; TCR: T-cel receptor.

Trends in ontwikkeling van innovatieve immuuntherapeutische geneesmiddelen

De meeste immuuntherapieën zijn monoklonale antilichamen of afgeleiden daarvan. Deze eiwitten hebben de belangrijke eigenschap dat ze een specifiek eiwit (target) kunnen herkennen en lenen zich daarom uitstekend als immuuntherapeutisch geneesmiddel. Een aantal van deze geneesmiddelen is inmiddels goedgekeurd door de European Medicines Agency (EMA) voor de behandeling van verschillende typen kanker, waaronder antilichamen gericht tegen de cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death-1 (PD-1) en programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) immuuncheckpoints.
Het onderzoeksveld ontwikkelt zich snel, zo zijn er nieuwe immuuntherapeutische antilichamen gericht tegen andere receptoren die in hoge mate tot expressie komen op T-cellen (3). Lymphocyte activation gene 3 (LAG-3), T-cell immunoglobulin and mucin-domain 3 (TIM-3) en T-cell immunoglobulin and ITIM-domain (TIGIT) zijn voorbeelden van eiwitten die tot expressie komen op T-cellen en een remmende functie hebben op de immuunrespons. Ook worden steeds meer antilichamen ontwikkeld die op twee of drie targets tegelijk kunnen aangrijpen, zogenaamde bi- of tri-specifieke antilichamen.

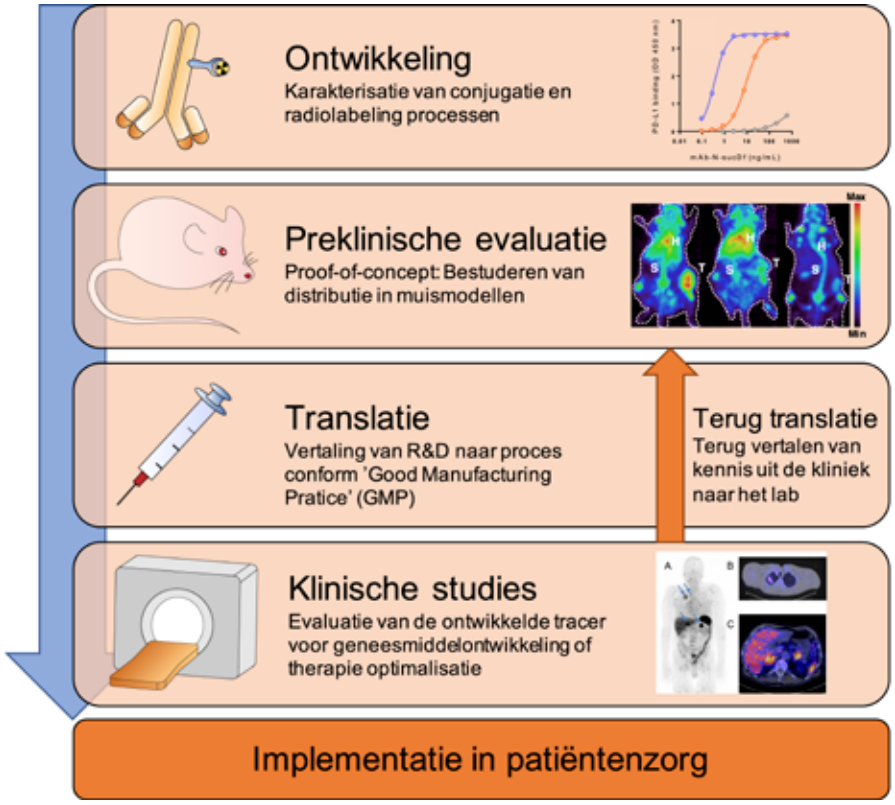
Naast antilichamen, kan immuuntherapie gebaseerd zijn op het inzetten van cellen van het immuunsysteem, zogenaamde adoptieve cel-therapie. Bij chimeric antigen receptor (CAR) T-celtherapie worden T-cellen uit het bloed van patiënten geïsoleerd en buiten het lichaam gemodificeerd zodat ze de tumor van de patiënt kunnen herkennen. Daarnaast is de ontwikkeling van vaccins en oncolytische virussen gericht op het stimuleren van de anti-tumor immuunrespons opkomende strategieën bij de behandeling van kanker.

Het huidige landschap van klinische trials bestaat voor een groot deel uit studies naar de werking van immuuncheckpoint-remmers als monotherapie, maar ook als combinatie therapie (4). Sinds september 2018 zijn wereldwijd meer dan 1300 klinische trials gaande die de behandeling met PD-1/PD-L1 checkpoint-remmers in combinatie met geneesmiddelen gericht tegen maar liefst 38 verschillende targets onderzoeken, waaronder chemotherapie en radiotherapie (5). Het combineren van meerdere immuuntherapeutische geneesmiddelen kan er namelijk voor zorgen dat een groter deel van de patiënten respondeert en kan tevens de overlevingskans verhogen (6-9). Dit gaat helaas vaak gepaard met een groter aantal bijwerkingen, welke meestal gerelateerd zijn aan het immuunsysteem (10).

Radioactief gelabelde geneesmiddelen voor moleculaire beeldvorming

De ontwikkeling van nieuwe immuuntherapeutische geneesmiddelen gaat razendsnel en het uitvoeren van al die klinische studies vereist een groot aantal patiënten. Niet alle patiënten responderen op behandeling met immuuntherapie en de reden hiervoor is vaak onduidelijk. Daarnaast is van nieuwe innovatieve geneesmiddelconstructen, zoals antilichamen gericht tegen meerdere targets en CAR T-cellen, meestal onbekend hoe ze zich over het lichaam verdelen, of ze in voldoende mate de tumor bereiken en in welke (gezonde) weefsels ze kunnen ophopen. In de kliniek bestaat de groeiende behoefte om het werkingsmechanisme achter deze geneesmiddelen inzichtelijker te maken en meer kennis te hebben over welke factoren een rol spelen bij zowel respons als toxiciteit. Moleculaire beeldvorming kan op twee manieren ondersteunen, 1) bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en 2) bij het optimaliseren van behandeling met immuuntherapie. Door het immuuntherapeutisch geneesmiddel radioactief te labelen, kunnen tumoropname en verdeling over het hele lichaam niet-invasief in beeld worden gebracht (figuur 2).
Het PET-isotoop zirconium-89 (^{89}Zr) is erg geschikt voor het labelen van antilichamen. Deze geneesmiddelen hebben over het algemeen een aantal dagen nodig om in voldoende mate de tumor te bereiken. Door de fysische halfwaardetijd van ^{89}Zr (3,27 dagen) kan tracer accumulatie in de tumor tot 7 dagen na injectie in beeld worden gebracht. Daarnaast sluit deze fysische halfwaardetijd goed aan bij de relatief lange halfwaardetijd van monoclonale antilichamen in het lichaam. Inmiddels is er veel ervaring opgedaan met ^{89}Zr als PET-isotoop voor het labelen van diverse antilichamen.

De productie van ^{89}Zr-gelabelde antilichamen is relatief eenvoudig en dit isotoop is in Nederland gemakkelijk te verkrijgen. Een antilichaam wordt



Figuur 2. Proces van ontwikkeling van een radiogelabeld immuuntherapeutisch antilichaam voor ^{89}Zr-immunoPET vanuit het lab tot aan implementatie van gebruik in de kliniek.

eerst gekoppeld aan een chelator alvorens te worden gelabeld met ^{89}Zr. Het proces van ^{89}Zr-radiolabeling is erg robuust en kan plaatsvinden onder good manufacturing practices (GMP) procedures. Dit maakt toepassing van deze ^{89}Zr-gelabelede antilichamen voor moleculaire beeldvorming in patiënten mogelijk, ook wel ^{89}Zr-immunoPET genoemd. Aan de hand van een aantal voorbeelden, zullen we de bruikbaarheid van deze techniek nader toelichten.

^{89}Zr-immunoPET bij de ontwikkeling van nieuwe immuuntherapeutische geneesmiddelen

Pembrolizumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen het PD-1 immuuncheckpoint en wordt gebruikt bij de behandeling van klassiek Hodgkin lymfoom (cHL), hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom (HNSCC), melanoom, niercelcarcinoom (RCC), niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en urotheelcarcinoom (UC). Hoewel pembrolizumab wordt ingezet bij verschillende typen tumoren, is er nog maar een beperkt inzicht in welke weefsels of organen immuuncellen die PD-1 tot expressie brengen voorkomen en hoe dit expressiepatroon de distributie van pembrolizumab in het lichaam en de tumor beïnvloedt. Dit hebben we nader bestudeerd in een gehumaniseerd muismodel.

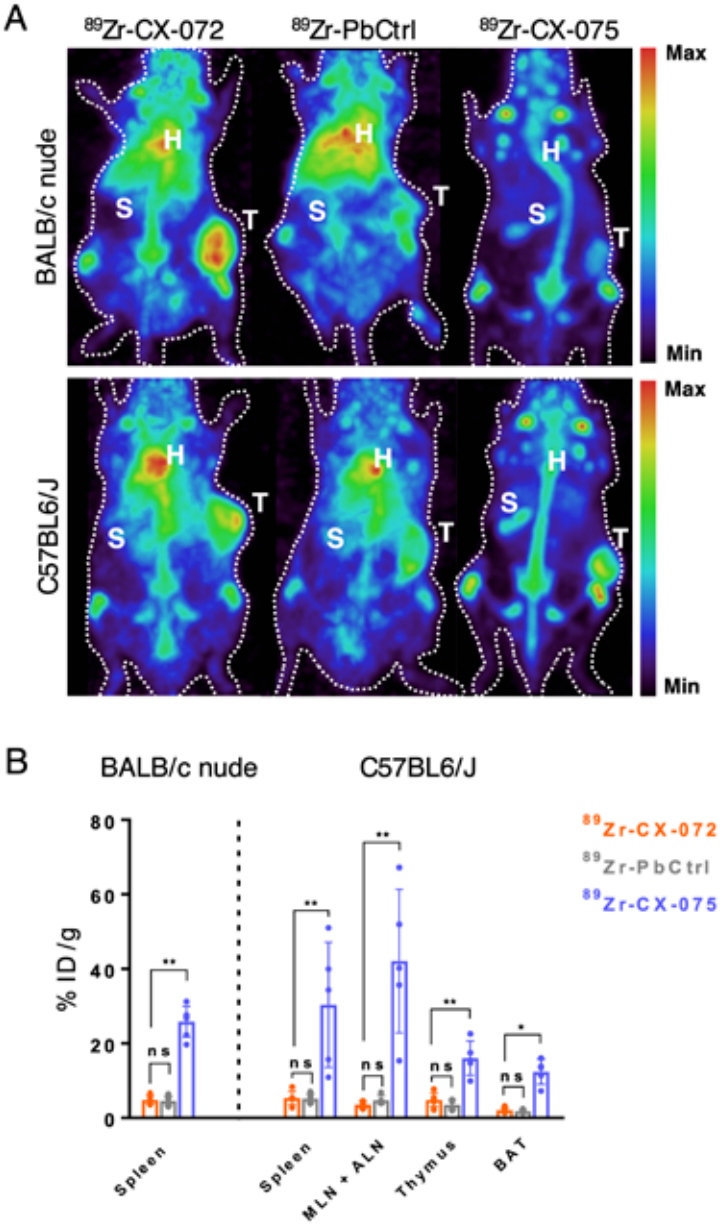
In deze studie met ^{89}Zr-gelabeld pembrolizumab in muizen die humane melanoom tumoren dragen en tevens geïnjecteerd zijn met humane perifere mononucleaire bloedcellen laten we zien dat immuuncellen met PD-1 expressie de verdeling van pembrolizumab in het gehele lichaam sterk beïnvloeden (11). Met behulp van een PET-scan werd ^{89}Zr-pembrolizumab opname gevisualiseerd in tumorweefsel, maar óók in de milt en de lymfeklieren. Ook *ex vivo* werd in milt, lymfeklieren, thymus en beenmerg significant hogere ^{89}Zr-pembrolizumab opname ten opzichte van een controle antilichaam gevonden. Deze opname correleerde met de aanwezigheid van PD-1 positieve immuuncellen in deze immuunweefsels. In mindere mate werd *ex vivo* ^{89}Zr-pembrolizumab opname in tumorweefsel gevonden. Dit werd verklaard door beperkte aanwezigheid van tumor-geïnfiltreerde T-cellen die PD-1 tot expressie brachten in dit muismodel.

Om ^{89}Zr-pembrolizumab PET in patiënten toe te kunnen passen, is het productieproces conform GMP-richtlijnen opgezet en gevalideerd (11). Vanuit het UMCG loopt een twee-center studie waarbij de biodistributie van ^{89}Zr-pembrolizumab wordt onderzocht voorafgaand aan behandeling met een PD-1 immuuncheckpoint remmer in patiënten met melanoom of NSCLC (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02760225).

De balans tussen therapeutisch effect en toxiciteit is bij het remmen van immuuncheckpoints soms lastig. Welke kant de balans uitschiet, wordt voor een groot deel bepaald door geactiveerde T-cellen die zich na immuuncheckpoint remming vanuit perifere weefsels naar de tumor verplaatsen. Bijwerkingen na behandeling met immuuncheckpoint-remmers worden mogelijk veroorzaakt door on-target, off-tumor effecten, veroorzaakt door opname in gezonde organen waar zich PD-1 en PD-L1 positieve immuuncellen bevinden. CX-072 is een nieuw antilichaam gericht tegen het PD-L1 immuuncheckpoint. Dit antilichaam is ontwikkeld als prodrug en beschikt over een kapje dat het antilichaam afschermt voor binding aan PD-L1. Het geneesmiddel wordt pas actief na toediening en kan aan PD-L1 binden als het kapje door specifieke proteasen in de omgeving van de tumor eraf wordt geknipt. Hierdoor is toxiciteit door opname in gezonde organen mogelijk minder dan bij immuuncheckpoint remmers die geen prodrug zijn. In een PET studie met ^{89}Zr-gelabeled CX-072 in tumor dragende muizen hebben we dit werkingsmechanisme bestudeerd en traceropname in tumor en gezonde immuunweefsels vergeleken met de verdeling van een normaal antilichaam gericht tegen PD-L1 (12).

^{89}Zr-CX-072 liet hoge tumoropname zien. Deze opname was vergelijkbaar met opname van PD-L1 antilichaam zonder beschermend kapje, ^{89}Zr-CX-075. De distributie in *ex vivo* tumorweefsel kon vervolgens met behulp van autoradiografie worden gecorreleerd aan expressie van PD-L1 bepaald met immunohistochemische (IHC) kleuring. In de milt, lymfeklieren, thymus en beenmerg werden PD-L1 positieve immuuncellen gevonden en deze organen lieten ook hoge opname van normaal PD-L1 antilichaam ^{89}Zr-CX-075 zien op de PET-scan (figuur 3). Opname van ^{89}Zr-CX-072 in deze immuunweefsels was veel lager. Geactiveerd CX-072 werd aangetoond in de tumor, maar niet in de milt. Deze preklinische resultaten suggereren inderdaad dat CX-072 in mindere mate terecht komt in gezonde organen vergeleken met normaal PD-L1 antilichaam.

Ook voor ^{89}Zr-CX-072 is vervolgens een GMP conform productieproces ontwikkeld (12). Op dit moment loopt er een klinische PET/CT sub-studie, als onderdeel van een internationale, multicenter studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03013491), waarin de invloed van de ^{89}Zr-CX-072 prodrug structuur op weefseldistributie en farmacokinetiek van dit nieuwe geneesmiddel wordt onderzocht (EudraCT nummer: 2016-002490-36). Na immuuncheckpoint remming worden T-cellen geactiveerd om de tumor op te ruimen, mits ze in staat zijn om tumor antigenen te herkennen als lichaamsvreemd. Nieuwe immuuntherapeutische antilichamen zijn specifiek ontwikkeld om dit herkenningsmechanisme te omzeilen.



Figuur 3. Biodistributie in tumor-dragende muizen 6 dagen na injectie van ^{89}Zr-CX-072 of één van de controlemoleculen: ^{89}Zr-PbCtrl niet-specifiek controle antilichaam en ^{89}Zr-CX-075 normaal PD-L1 antilichaam. **A** Representatieve maximum intensity projections (MIPs) van MC38 (humaan colon carcinoma) tumor-dragende C57BL/6J muizen en MDA-MB-231 (humane borstkanker) tumor-dragende BALB/c nude muizen. H: hart; T: tumor; S: milt. **B** Traceropname *ex vivo* in gezonde organen en tumor 6 dagen na injectie. Traceropname is weergegeven als percentage van de totaal geïnjecteerde dosis per gram weefsel (%ID/g). Data is gepresenteerd als gemiddelde ± standaarddeviatie. MLN: mesenterische lymfeklieren; ALN: axiale lymfeklieren; BAT: bruin vetweefsel. *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ns: niet significant. Herdruk uit *Probody therapeutic design of ^{89}Zr-CX-072 promotes accumulation in PD-L1-expressing tumors compared to normal murine lymphoid tissue. 2020;26(15):3999–4009, Giesen D*, met toestemming van de AACR.

Door gelijktijdig zowel tumor als T-cellen te binden, worden T-cellen geactiveerd zonder dat antigeenherkenning nodig is. Het induceren van een tumor-specifieke immuniteit met behulp van het bispecific T-cell engaging (BiTE) antilichaam blinatumomab is effectief gebleken bij behandeling van B-cel precursor acute lymfoblastische leukemie.

Deze BiTE antilichamen worden nu ook ontwikkeld voor toepassing bij patiënten met solide tumoren. AMG211 is daar een voorbeeld van. Het is een BiTE antilichaam gericht tegen carcinoembryogenic antigen (CEA) aanwezig op verschillende typen solide tumoren en CD3 aanwezig op T-cellen. Daarnaast heeft een BiTE antilichaam een driemaal lager molecuulgewicht dan een intact antilichaam. Het is lastig te voorspellen hoe verdeling in het lichaam en tumoropname door deze eigenschappen worden beïnvloed. In een studie met ^{89}Zr-AMG211 laten we tumoropname zien in muismodellen met verschillende mate van CEA expressie (13). ^{89}Zr-AMG211 tumoropname was hoog in tumoren met veel CEA expressie en laag in tumoren met weinig tot geen CEA expressie.

Een vervolgstudie met ^{89}Zr-AMG211 in 9 patiënten met gevorderd gastro-intestinaal adenocarcinoom laat zien hoe de PET/CT-scan voorafgaand aan en tijdens therapie met AMG211 informatie kan geven over verdeling en tumoropname (14). AMG211 bindt met hogere affiniteit aan CEA in de tumor dan aan CD3 op T-cellen. Toch werd er hoge ^{89}Zr-AMG211 opname gevonden in organen waar zich naar verwachting veel T-cellen bevinden met CD3 expressie, waaronder de milt en lymfeklieren. Vanwege het relatief lage molecuulgewicht, werd ^{89}Zr-AMG211 al binnen enkele uren na infusie geklaard via de nieren. Ondanks deze snelle klaring, was in 62% van de tumorlaesies ^{89}Zr-AMG211 opname te zien met PET/

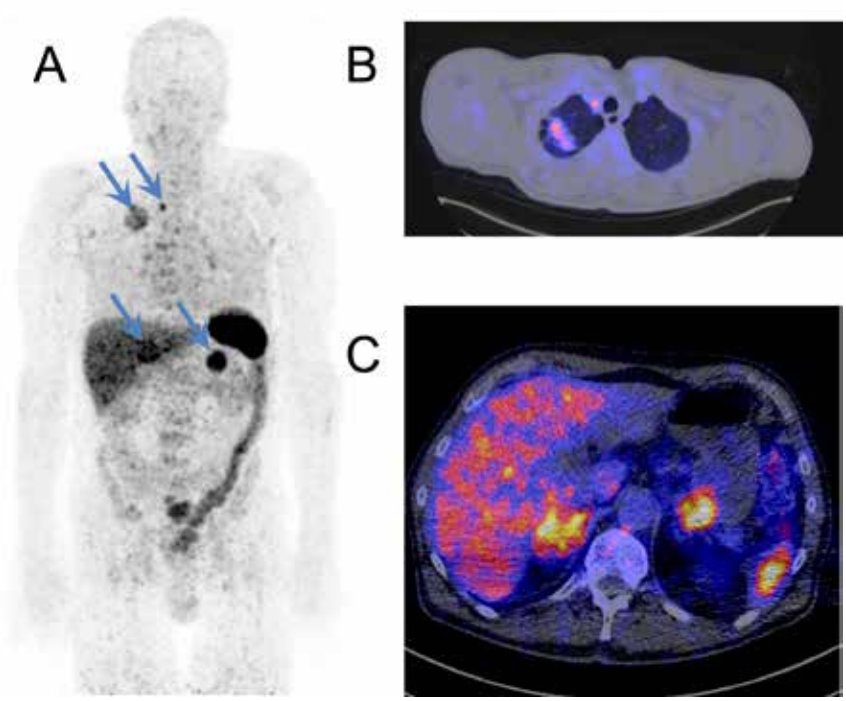
CT. Tijdens behandeling met AMG211, was geen ^{89}Zr-AMG211 tumoropname meer te zien. Dit geeft aan dat de tumor mogelijk is verzadigd met een therapeutische dosis AMG211 welke wordt toegediend via continue infusie. De klinische studie laat zien dat lichaamsverdeling zowel door de CD3 arm als door de arm die op de tumor aangrijpt bepaald lijkt te worden, echter is het onduidelijk wat de precieze bijdrage is van de individuele armen. Om dit uit te zoeken, hebben we de muizen variant, de BiTE muS110 bestudeerd in een immunocompetent muismodel (15). Hier toonden we aan dat de arm gericht op CD3 op de T-cellen voornamelijk verantwoordelijk is voor de verdeling en tumoropname van het BiTE antilichaam. Deze studie is een goed voorbeeld van terug translatie, waarbij een vraagstuk dat ontstaat door resultaten uit een klinische studie verder wordt uitgezocht in het lab (figuur 2).

Samenvattend geven deze studies met ^{89}Zr-pembrolizumab, ^{89}Zr-CX-072 en ^{89}Zr-AMG211 inzicht in tumoropname en verdeling over het lichaam. Dit is waardevolle informatie die bijdraagt aan de verder ontwikkeling van deze groep nieuwe geneesmiddelen.

Een rol voor ^{89}Zr-immunoPET bij het optimaliseren van immuuntherapie

Aangezien tumoren vaak erg heterogeen zijn, is er een grote variatie in expressie van immuuncheckpoints en andere targets tussen patiënten, binnen een patiënt en zelfs binnen een tumor. Er is grote behoefte aan biomarkers die het mogelijk maken om voorafgaand aan immuuntherapie specifiek die patiënten te selecteren die waarschijnlijk goed zullen responderen.

Op dit moment wordt bij de selectie van patiënten voor behandeling gebruik gemaakt van technieken waarbij in een tumorbiopt wordt gekeken naar verschillende biomarkers,



Figuur 4. Biodistributie 7 dagen na injectie van 35 MBq ^{89}Zr-atezolizumab, **A**) MIP van een patiënt met niet-kleincellig longcarcinoom in de rechter bovenkwab met lymfogene metastase mediastinaal rechts paratracheaal en dubbelzijdige bijniermetastasen, **B**) Transversaal PET/CT fusie beeld van lymfogene metastase, **C**) Transversaal PET/CT fusie beeld dubbelzijdige bijniermetastasen.

waaronder target expressie via IHC kleuring, microsatelliet instabiliteit (MSI) en DNA-mismatch repair (MMR) deficiëntie. Een groot nadeel van de huidige technieken is dat de uitkomst slechts een momentopname in een klein stukje weefsel is, waarbij tumor heterogeniteit en complexiteit van de tumor-specifieke immuunrespons niet afdoende worden weergegeven. Er is bijvoorbeeld gebleken dat behandeling met immuuntherapie ook effectief kan zijn bij afwezigheid van deze biomarkers in het tumorbiopt.

Beeldvorming met behulp van een CT-scan wordt routinematig gebruikt voorafgaand en tijdens behandeling met immuuntherapie, ook in de klinische trial setting, maar geeft enkel anatomische informatie. Door het immuuntherapeutisch antilichaam dat wordt onderzocht direct te koppelen aan een radioactief isotoop en vervolgens een scan voorafgaand aan en/of tijdens behandeling te maken, onderzochten we of tumoropname van het gelabelde antilichaam voorspellend is voor respons op behandeling met het antilichaam zelf.

Een voorbeeld van zo'n studie waarin traceropname in de tumor informeert over welke patiënten meer kans hebben op respons is ^{89}Zr-atezolizumab PET/CT in patiënten met verschillende typen solide tumoren (16). Atezolizumab is een antilichaam gericht tegen het immuuncheckpoint PD-L1 en kan worden ingezet bij de behandeling van UC, NSCLC, kleincellig longcarcinoom (SCLC) en triple negatieve borstkanker (TNBC). PD-L1 komt tot expressie op macrofagen, natural killer (NK) cellen, B- en T-cellen, maar kan ook door de tumor zelf tot expressie worden

gebracht. Met ^{89}Zr-atezolizumab PET/CT vonden we hoge opname in de milt en gezonde lymfeklieren, waaronder de ring van Waldeyer in de keelholte. In deze organen waren immuuncellen aanwezig die PD-L1 positief waren op basis van IHC kleuring. Ook werd in een aantal patiënten opname gezien ter plaatse van inflammatie.

^{89}Zr-atezolizumab opname in tumorlaesies was heterogeen. In tumor biopten werd ^{89}Zr-atezolizumab opname in zowel PD-L1-positieve als PD-L1-negatieve tumorgebieden gevonden met autoradiografie. Uit literatuur weten we dat tumor responses werden gezien zonder dat er PD-L1 aanwezig is op IHC, terwijl andere patiënten met een tumorbiopt positief voor PD-L1 niet respondeerden op behandeling met immuuncheckpoint remmers (17). In onze kleine proof-of-concept studie respondeerden patiënten met hoge ^{89}Zr-atezolizumab tumoropname beter op behandeling met atezolizumab dan patiënten met weinig tracer tumoropname. Deze veelbelovende resultaten laten zien dat een PET/CT-scan met ^{89}Zr-gelabeled antilichaam voorafgaand aan behandeling met datzelfde geneesmiddel kan helpen om patiënten te selecteren die meer kans hebben op respons. Vervolgstudies met ^{89}Zr-atezolizumab onderzoekt of een PET/CT-scan na behandeling meer inzicht geeft in respons op atezolizumab therapie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02453984).

De tumor-specifieke immuunrespons is dynamisch van aard, waarbij expressie van immuuncheckpoints en andere biomarkers in de tijd sterk kan variëren. CD8 positieve cytotoxische T-cellen zijn de effectorcellen van het immuunsysteem en worden gezien als een belangrijke speler binnen de tumor-specifieke afweer. Door CD8 positieve T-cellen in beeld te brengen voor en na behandeling met immuuntherapie, zouden we meer kunnen leren over de inflammatiestatus van tumoren. Momenteel onderzoeken we in een eerste klinische studie met een ^{89}Zr-gelabeld antilichaam gericht tegen CD8 of het aantal T-cellen dat in de tumor is geïnfiltreerd bepalend is voor respons op behandeling met een immuuncheckpoint remmmer (ClinicalTrials.gov Identifier NTC NCT04029181). Daarnaast is er groeiende interesse in andere immuuncellen die een rol zouden kunnen spelen bij de tumor-specifieke immuunrespons, zoals B-cellen en macrofagen geassocieerd met tumorontwikkeling.

Conclusie

Immuuntherapeutische antilichamen vormen een zeer snelgroeiende groep geneesmiddelen binnen de oncologie. Momenteel bestaat voor de meeste tumoren geen biomarker waarmee essentiële informatie kan worden verkregen over de effectiviteit en veiligheid van een bepaald geneesmiddel. ^{89}Zr-immunoPET kan helpen bij de geneesmiddelontwikkeling door inzicht te geven in het gedrag van nieuwe geneesmiddelen, of deze de tumor bereiken en in welke mate en hoe expressie van targets elders in het lichaam de weefseldistributie van het geneesmiddel kan beïnvloeden. Daarnaast kunnen ^{89}Zr-gelabelde antilichamen of afgeleiden hiervan wellicht helpen als imaging biomarker bij het voorspellen van respons op immuuntherapie. Translationele studies met ^{89}Zr-immunoPET zijn multidisciplinair van aard, waarbij nucleaire geneeskunde, oncologie en farmacie samenwerken om zo uiteindelijke implementatie in de dagelijkse praktijk mogelijk te maken.

d.giesen@umcg.nl ♦

Referenties

1. Yu JX, Hubbard-Lucey VM. Immuno-oncology drug development goes global. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(12):899-900
2. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013: Cancer immunotherapy. Science. 2013;342(12):1432-3
3. Andrews LP, Yano H, Vignali DAA. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: Breakthroughs or backups. Nat Immunol. 2019;20(11):1425-34
4. Tang J, Shalabi A, Hubbard-Lucey VM. Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. Ann Oncol. 2018;29(1):84-91
5. Tang J, Yu JX, Hubbard-lucey VM, Neftelinov ST, Hodge JP, Lin Y. The clinical trial landscape for PD1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors. Nature. 2018;17(12):854-5
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2017;377(14):1345-56
7. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med. 2018;378(22):2093-104
8. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2018;36(8):773-9
9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-90
10. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse

events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med. 2018;378(2):158-68
11. van der Veen EL, Giesen D, Pot-de Jong L, Jorritsma-Smit A, de Vries EGE, Lub-de Hooge MN. 89Zr-pembrolizumab biodistribution is influenced by PD-1-mediated uptake in lymphoid organs. J Immunother Cancer. 2020;8(2):938-50
12. Giesen D, Broer LN, Lub-de Hooge MN, Popova I, Howng B, Nguyen M, et al. Probody therapeutic design of 89Zr-CX-072 promotes accumulation in PD-L1-expressing tumors compared to normal murine lymphoid tissue. Clin Cancer Res. 2020;26(15):3999-4009
13. Waaijer SJH, Warnders FJ, Stienen S, Friedrich M, Sternjak A, Cheung HK, et al. Molecular imaging of radiolabeled bispecific T-cell engager 89Zr-AMG211 targeting CEA-positive tumors. Clin Cancer Res. 2018;24(20):4988-96
14. Moek KL, Waaijer SJH, Kok IC, Suurs FV, Brouwers AH, Menke-van der Houven van Oordt CW, et al. 89Zr-labeled bispecific T-cell engager AMG 211 PET shows AMG 211 accumulation in CD3-rich tissues and clear, heterogeneous tumor uptake. Clin Cancer Res. 2019;25(12):3517-27
15. Suurs FV, Lorenczewski G, Stienen S, Friedrich M, de Vries EGE, de Groot DJA, et al. Biodistribution of a CD3/EpCAM bispecific T-cell engager is driven by the CD3 arm. J Nucl Med. 2020;61(11):1594-601
16. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, Jorritsma-Smit A, Boellaard R, Kok IC, et al. 89Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. Nat Med. 2018;24(12):1852-8
17. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu WJ, Weber JS, Ribas A, et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. J Clin Oncol. 2016;34(34):4102-9

VERKORTE BIJSLUITER
VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection
Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).
Voor volledig informatie raadpleeg de SPC. Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen.
Verdere informatie op aanvraag.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN WERKZAME BESTANDDELEN: Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (^{18}F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** VIZAMYL is een radiofarmacon geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Dosering: Volwassenen: De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (^{18}F) intraveneus toegediend (als een bolus binnen ca. 40 seconden). Het injectievolume mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. Wijze van toediening: VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De activiteit van flutemetamol (^{18}F) moet onmiddellijk vóór injectie worden gemeten met een dosiskalibrator. Injectie van VIZAMYL via een korte intraveneuze katheter (ca. 12,5 cm of korter) beperkt de mogelijkheid van adsorptie van de werkzame stof door de katheter. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik. Het mag niet worden verdund. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 van de SPC vermelde hulpstoffen. **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Mogelijkheid van overgevoeligheids- of anafylactische reacties. Nier-/leverinsufficiëntie: Flutemetamol (^{18}F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. Interpretatie van VIZAMYL-beelden: VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PET-scans met flutemetamol (^{18}F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β-amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof. Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare MRI of CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: Met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). De werkzaamheid van flutemetamol (^{18}F) voor het voorspellen van de ontwikkeling van AD of het monitoren van de respons op therapie is niet bewezen (zie rubriek 5.1). Bepaalde scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldvervorming, wat kan leiden tot interpretatiefouten. Voor gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de locatie van de grijze stof en van grens tussen witte en grijze stof op de PET-scan, en waarbij er een recente gecoregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PETradioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verduidelijken. Na de procedure. Nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmacon bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie. Dit radiofarmacon bevat tot 41 mg (of 1,8 mmol) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbeperkt dieet volgen. **BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN:** Anafylactoïde reactive, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshypo-esthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrexie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:** Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATCcode:V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (UR). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** GE Healthcare AS, Nycoveien 1, NO-0485 Oslo, Noorwegen. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN:** EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002. **DATUM:** SPC gedateerd januari 2020; verkorte bijsluiter gedateerd 11 maart 2020.

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

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

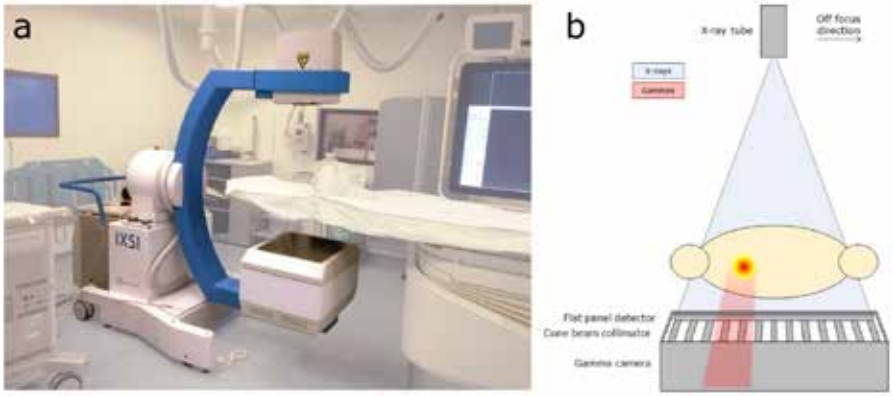
© 2020 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.
05-2020 JB5552SNLEN/DS THE NETHERLANDS

Hybride beeldvorming in de interventiekamer

Prof. H.W.A.M. de Jong, PhD; M.M.A. Dietze, MSc, PhD; Prof. M. G.E.H. Lam, MD, PhD
Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

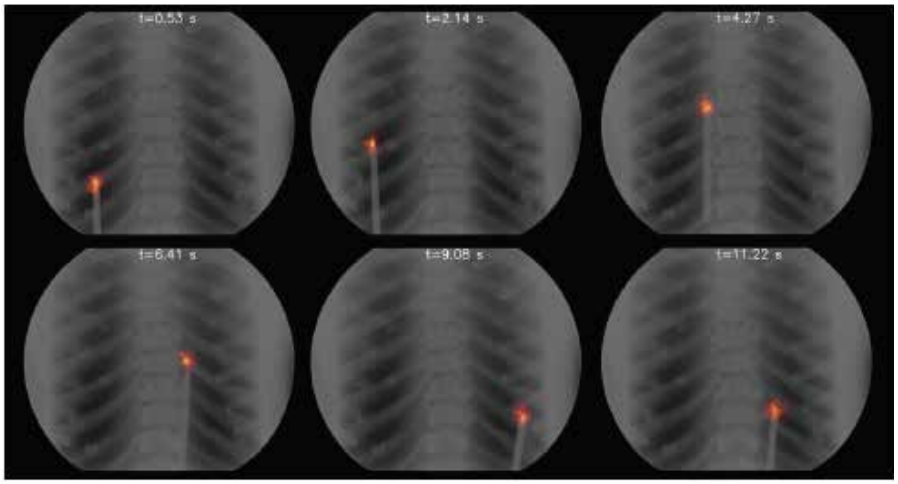
Samenvatting
Hybride beeldvorming heeft een onmiskenbare invloed gehad op de radiologische diagnostiek. Nu we het gebruik van beeldvorming zien toenemen voor het sturen van interventies en therapieën, vaak met speciale, niet-diagnostische scanners en apparatuur zoals C-bogen, wordt het interessant te kijken wat hybride beeldvorming hieraan kan bijdragen. Dit vereist ontwikkeling van nieuwe technologieën. In Utrecht zijn we gestart met de ontwikkeling van een hybride C-boog met SPECT/CT capaciteit. De volgende stap is deze te testen in een klinische studie en verschillende klinische toepassingen te verkennen. Het concept van hybride beeldvorming kan zo in de toekomst wellicht een vergelijkbare impact op interventies hebben als het 20 jaar geleden had in de diagnostiek.

Introductie
Zowel radiologische beeldvorming als nucleaire geneeskundige technieken worden reeds decennia gebruikt voor het sturen van interventies, waarbij gebruik gemaakt wordt van speciaal voor deze toepassing ontwikkelde apparaten. Belangrijke voorbeelden zijn de röntgen C-arm waarmee cardiale en (steeds vaker) oncologische interventies worden begeleid en de handzame 'radio-probes' en camera's voor het uitvoeren van schildwachtklier procedures. De combinatie van radiologische en nucleaire beeldvorming in hybride modaliteiten heeft een enorme impact gehad op ons vakgebied, maar dat is tot nu toe beperkt tot de diagnostiek. Wanneer een hybride beeldvormende techniek, speciaal ontwikkeld voor interventies voorhanden is, zou dit ook een positieve invloed kunnen hebben in de operatiekamer of interventiekamer. In het UMC Utrecht wordt daarom een hybride C-boog ontwikkeld welke gelijktijdig zowel röntgen als nucleaire beeldvorming mogelijk maakt. Potentiële toepassingen zijn onder andere het verbeteren van 'Selectieve Interne Radiatie Therapie' (i.e. radioembolisatie) en schildwachtklier procedures. De boog noemen we IXSI, wat staat voor *Interventional X-ray and Scintigraphy Imaging,* en wordt uitgesproken als 'ik zie'.



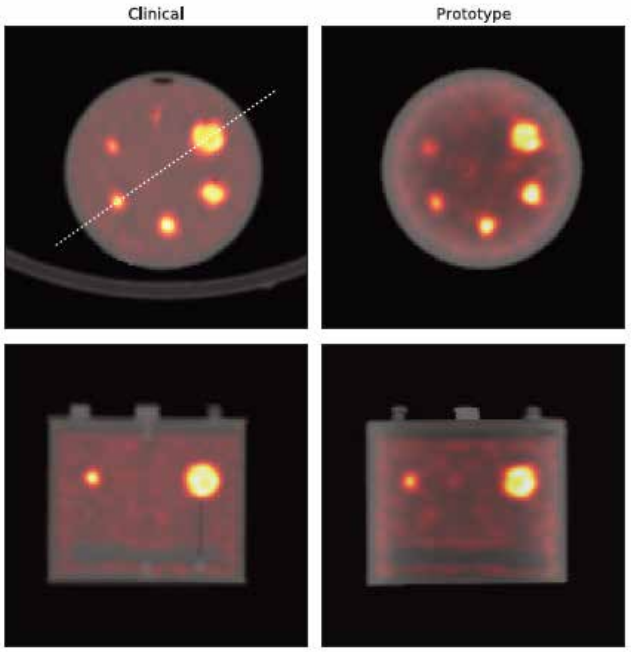
Figuur 1. a) Hybride C-boog (IXSI) in de interventiekamer van het UMC Utrecht b) Schematische werking van de dubbel-laags detector. De röntgen flatpanel detector is aangepast om gevoelig te zijn voor röntgenstraling maar is relatief transparant voor hoogenergetische (>100 keV) fotonen. De gammacamera registreert deze fotonen met behulp van een conebeam collimator die er voor zorgt dat de nucleaire en röntgen beelden altijd overlappen.

Methodiek
Bij de ontwikkeling van een hybride C-boog hebben we de volgende uitgangspunten genomen. Het gebruik van een mobiel C-boog-achtig onderstel maakt integratie in een interventie of operatiekamer mogelijk en wekt vertrouwen bij het zorgpersoneel. Ten tweede dient de röntgen beeldkwaliteit vergelijkbaar te zijn met huidige interventionele röntgensystemen. De meeste interventies gebeuren nu met C-bogen die typisch uitgerust zijn met digitale röntgen detectoren die voor hoge kwaliteit beelden zorgen. Ten derde dienen de nucleaire en röntgen detector idealiter geïntegreerd te zijn. Dit maakt niet alleen een compacte uitvoering mogelijk, maar ook perfecte registratie van de nucleaire en röntgenbeelden in alle situaties. Juist in een interventionele setting is dit van belang omdat er sprake is van veel dynamiek in de beelden, doordat bijvoorbeeld de kijkpositie verandert, of de interventie zelf de situatie verandert.

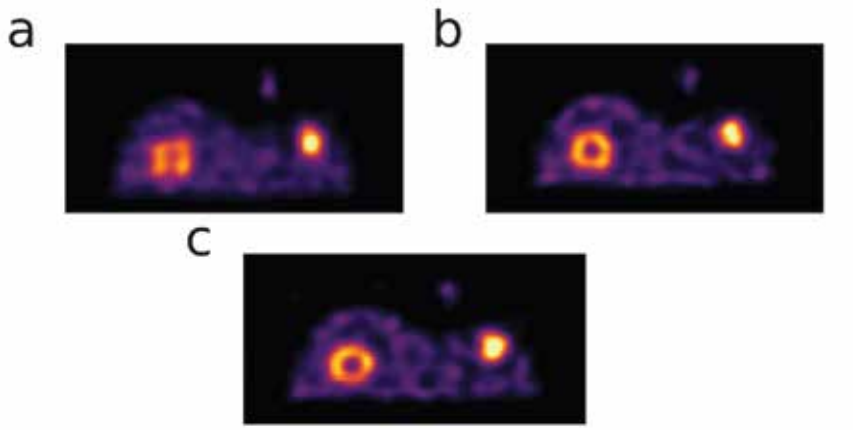


Figuur 2. 'Live' hybride beelden (4 frames per seconde) van een ^{57}Co puntbron pen die handmatig bewogen onder de röntgen bundel. Duidelijk te zien is dat de nucleaire beelden (kleur) en röntgen beeld altijd een perfect overlap hebben.

Om dit te realiseren zijn we, na een paar andere concepten getest te hebben (1,2), uitgekomen op een zogenaamde dubbel-laags detector (figuur 1). Hierbij is de eerste laag de röntgen detector en de tweede laag een klassieke gammacamera. De gammacamera is uitgerust met een zogenaamde cone beam collimator waarbij de gaten gericht zijn op de röntgenbuis (focal spot). Met deze dubbel-laags detector kunnen –voor het eerst- tegelijkertijd röntgen en nucleaire beelden worden opgenomen waarbij de beelden altijd over elkaar vallen. De röntgen detector zal met name de röntgen fotonen met een gemiddelde energie van 50 keV absorberen. De hoogenergetische fotonen die we vaak in de nucleaire geneeskunde gebruiken hebben een energie van typisch 140 keV en zullen grotendeels door deze detector heen gaan om te worden gedetecteerd in de gammacamera.
De dubbel-laags detector en röntgenbuis zijn gemonteerd op een speciaal voor dit project ontwikkelde verrijdbare C-boog (figuur 1). Dit onderstel is niet alleen in staat om, vergelijkbaar met een klinische röntgen C-boog, de patiënt makkelijk onder verschillende hoeken te doorlichten, maar kan ook geautomatiseerd een rotatie maken rondom de patiënt. Op deze manier kan ook een SPECT/CT gemaakt worden in de interventiekamer (3)! Dit is dus een directe uitbreiding van de huidige cone beam CT mogelijkheden van moderne C-bogen, die steeds vaker tijdens (oncologische) interventies gebruikt worden. Door vooraf enkele parameters in te voeren (bv. de gemeten omvang van de patiënt), wordt een zogenaamde niet-circulaire baan beschreven, die we ook kennen van diagnostische SPECT/CT scanners. Bij zo'n niet-circulaire beweging blijft de detector dicht bij de patiënt om de resolutie te verbeteren. Een bijkomend voordeel is dat stralingsbelasting (huiddosis) zo laag mogelijk blijft omdat de röntgenbuis altijd op maximale afstand van de patiënt is, in tegenstelling tot standaard cone beam CT systemen.



Figuur 3. SPECT/CT beelden gemaakt met de diagnostische Siemens Symbia tweekops SPECT/CT (links) en de hybride C-boog (rechts). De beelden van de hybride C-boog hebben een lagere kwaliteit dan de diagnostische SPECT/CT vanwege de invloed van de röntgen detector en omdat SPECT/CT twee koppen heeft. Toch denken we dat deze beelden van waarde kunnen zijn in de specifieke interventionele setting.



Figuur 4. De 'live' hybride beelden maken het mogelijk om te corrigeren voor beweging. De röntgenbeelden laten met een hoge resolutie de beweging zien, die gebruikt kan worden om de SPECT beelden te compenseren. A) bewogen SPECT zonder compensatie, B) bewogen SPECT met röntgen beeld compensatie, C) onbewogen SPECT (referentie). De dosis van het röntgenbeeld kan erg laag blijven en overstijgt een klinische cone beam CT dosis niet (5).

De röntgen en nucleaire beelden komen binnen op een centrale computer welke de hybride beelden 'live' kan laten zien en opslaan (figuur 2). De computer kan DSA (digitale substractie angiografie) beelden tonen en SPECT/CBCT beelden reconstrueren (figuur 3). Het feit dat de röntgen en nucleaire beelden altijd overlappen brengt een aantal nieuwe mogelijkheden met zich mee. Ten eerste hebben we in 2D goede registratie van dynamische beelden, hebben we in 3D een goede overlap van SPECT beelden met de CBCT beelden, en kunnen we de röntgen beelden (die met een frequentie van 3 per seconde worden opgenomen) gebruiken om bewegingscorrectie ten gevolge van ademhaling toe te passen op de nucleaire beelden (figuur 4).

Ontwikkeling

Bij de ontwikkeling van de hybride C-boog hebben we diverse prototypes gebouwd, waarbij elke keer nieuwe uitdagingen aan het licht kwamen. We begonnen met een eenvoudige uitvoering (figuur 5, links boven), waarbij we een mobiele flat panel detector voor een oude klinische gammacamera plaatsten. Hieruit bleek dat het inderdaad mogelijk was om in 2D-modus (i.e. planaire beelden) simultane nucleaire en fluoroscopie beelden te verkrijgen. Een experiment waarin een fantoom over een rails heen en weer bewoog demonstreerde de potentie van deze nieuw techniek en werd gepubliceerd in Radiology (4).

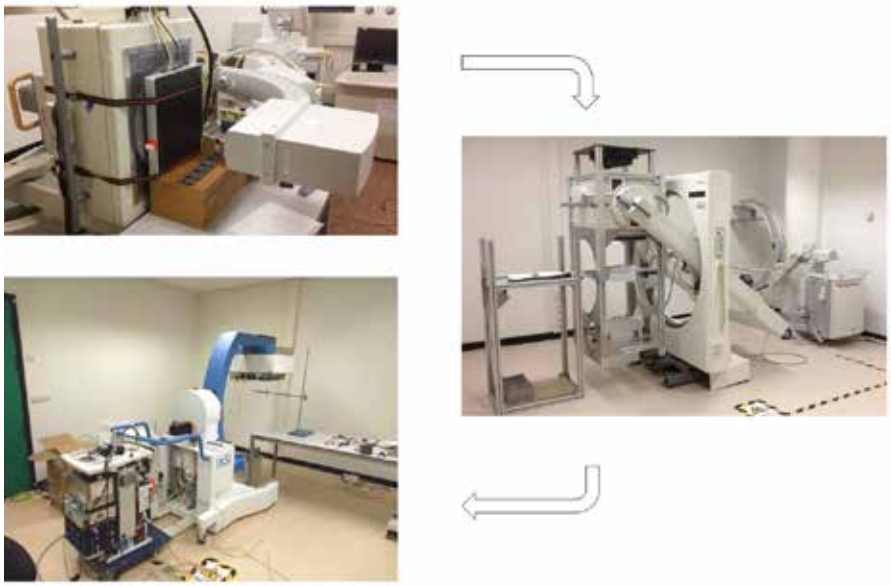
Vervolgens was het zaak om de beeldkwaliteit te verbeteren en naar een roterend systeem te gaan. Voor de kwaliteit van de nucleaire beelden is het cruciaal dat zoveel mogelijk gamma fotonen worden gedetecteerd. Dit betekent dat de flat panel detector (die voor de gammacamera is gepositioneerd) zo transparant mogelijk moet zijn voor deze fotonen. Om deze transparantie te verbeteren zijn we een samenwerking gestart met Philips Healthcare. Samen hebben we een moderne digitale röntgen detector (op het moment gebruikt in klinische systemen) aangepast door onder andere de loodafscherming aan de achterkant te verwijderen en de aluminium ombouw open te werken. In de toekomst kan deze transparantie nog verder worden verbeterd door de elektronica die nu achter de detectorplaat zit aan de zijkant te bevestigen.

Om tot een roterend systeem te komen hebben we eerst gebruik gemaakt van een oude Siemens Diacam gamma camera. Hier hebben we een speciaal frame voor gebouwd waar de röntgenbuis in kon worden bevestigd (figuur 5, rechts). Dit systeem kon een circulaire rotatie maken en stelde ons in staat om te testen welke SPECT/CBCT reconstructiekwaliteit kon worden behaald.

De laatste stap, en de meest veeleisende, was het overgegaan van deze prototypes naar een klinisch apparaat (figuur 5, links onder). Omdat we een mobiel apparaat willen was het een continue uitdaging om de gewichten van de diverse componenten laag te houden. Hiervoor hebben we onder andere een speciale uitvoering van de gammacamera laten maken met kortere PMTs en een dunnere afscherming van 3 mm lood door het bedrijf Intermedical. De bijbehorende cone beam collimator is speciaal ontwerpen en gemaakt door de firma Nuclear Fields. De C-boog waar de componenten op worden gebouwd is gemaakt door het bedrijf Indes. Het was voor de integratie van de diverse sub-componenten cruciaal dat alle systemen goed op elkaar aansloten. Gedurende het project was een grote mate van communicatie nodig tussen de vier verschillende fabrikanten met het UMC Utrecht in een coördinerende rol.

Toepassingen

Hybride beeldvorming in de interventiekamer was tot nu toe geen realiteit. Er zijn een aantal lokale projecten waarbij geëxperimenteerd wordt met bijvoorbeeld een PET/CT in de interventiekamer (6). Alhoewel het gebruik van diagnostische MRI



Figuur 5. Ontwikkelfases van de hybride C-boog, waarbij eerste een vaste opstelling is gemaakt, vervolgens geëxperimenteerd is met een bestaande SPECT camera en er ten slotte een speciaal vervaardigde C-boog onderstel is gemaakt.

en CT scanners in deze setting vaker voorkomt, blijken dit erg dure initiatieven te zijn die veel investeringen vereisen aan apparaat en ruimte. Daarnaast zijn deze scanners lastig te combineren met het doen van operaties of interventies waarbij toegang tot en zicht op de patiënt cruciaal is.

Met onze hybride C-boog kunnen we een aantal mogelijke toepassingen gaan onderzoeken, en kunnen we enthousiasme creëren voor het principe. Het verrijdbare onderstel maakt het makkelijk de boog in te passen in bestaande interventiekamers of operatiekamers.

Een eerste toepassing die we gaan onderzoeken is radioembolisatie, waarbij levertumoren behandeld worden door radioactieve (gelabeld met ^{90}Y of ^{166}Ho) microsferen intra-arterieel toe te dienen in de lever arterie. Voordat deze toediening kan plaatsvinden, wordt momenteel met behulp van een röntgen C-arm een katheter via de lies opgevoerd en gepositioneerd in de lever, tijdens een zogenaamde 'scout' procedure.

Vervolgens wordt eerst een diagnostisch deeltje (^{99m}Tc gelabelde macroaggregaten) geïnjecteerd om te onderzoeken of de behandeling veilig kan plaatsvinden zonder stapeling van te hoge activiteit buiten de lever, met name in de longen. Om dit in kaart te brengen wordt de patiënt na deze eerste interventie overgebracht naar de afdeling Nucleaire geneeskunde. Hierna krijgt de patiënt een planaire opname met een gammacamera en een SPECT/CT om zowel een mogelijke stapeling van de microsferen buiten de lever als de verdeling van de microsferen in de lever te beoordelen. Afhankelijk hiervan wordt besloten of de behandeling veilig kan plaats vinden en met welke toe te dienen activiteit. Bij het opstellen van het behandelplan wordt typisch getracht de dosis op de tumoren zo hoog mogelijk te krijgen terwijl de dosis op het gezonde leverweefsel niet een schadelijke grens overschrijdt. Het gebruik van dosimetrie en bijbehorende modellen kan zorgen voor een zeer persoonlijke behandeling en is momenteel sterk in opkomst (7). Zowel de bedrijven Quirem / Terumo (levert ^{166}Ho gelabelde microsferen) als Boston Scientific (levert ^{90}Y gelabelde microsferen) zetten hierop in, onder andere door het beschikbaar stellen van speciale dosimetrie software. Vervolgens wordt, typisch dagen of weken later, de patiënt opnieuw gekatheteriseerd op de interventiekamer om de therapeutische dosis microsferen toe te dienen. Belangrijk hierbij is dat de katheter op identieke locatie ligt in vergelijking met de eerste 'scout' procedure.
Met de hybride C-boog hopen we radioembolisatie op een aantal terreinen te verbeteren. Tijdens de eerste 'scout' procedure kan tijdens de toediening de verdeling van de microsferen met IXSI gemonitord worden. Dit is nooit eerder gedaan en kan interessante wetenschappelijke inzichten opleveren over bijvoorbeeld het emboliserend effect van de deeltjes. Na toediening staat onze hybride C-boog het toe om direct een SPECT/CBCT van de lever en longen te maken. Dit geeft tijdens de procedure dus direct informatie over eventuele stapeling buiten de lever en de, voor deze patiënt, ideale toe te dienen dosis. Deze therapeutische toediening zou dan direct tijdens dezelfde interventionele procedure kunnen plaatsvinden. Dit heeft mogelijk positieve consequenties voor de voorspelbaarheid van de scout procedure, omdat de katheter op exact dezelfde plek ligt en voor de (kosten-) effectiviteit van de behandeling, omdat een tweede interventieprocedure niet nodig is. Eventueel zou ook de dosisverdeling van de therapeutische ^{90}Y- of ^{166}Ho-microsferen in kaart gebracht kunnen worden en mogelijk hierop een aanvullende toediening overwogen worden.

Om dit in de praktijk allemaal mogelijk te maken is er nog veel ontwikkeling nodig op het gebied van beeldvorming van verschillende isotopen met de hybride C-boog en

bijbehorende dosimetrie methoden die makkelijk geïntegreerd kunnen worden in een interventionele setting. Een eerste stap hopen we de komende maanden te maken door een 'First in Man' studie te starten. In deze klinische studie gaan we kijken of de hybride C-boog goed geïntegreerd kan worden op de angiokamer en of de interventionele SPECT/CT van de ^{99m}Tc-MAA 'scout' deeltjes voldoende overeenkomt met de post-therapie SPECT/CT die na de interventie standaard wordt gemaakt. Om dit te realiseren gaan we momenteel door een uitdagend certificeringstraject, waarbij een zogenaamde 'Investigational Medical Device Dossier' dient te worden opgeleverd en beoordeeld. Veiligheid en risico's van deze nieuwe technologie staan centraal in dit dossier.

Naast de bovengenoemde toepassing van radioembolisatie kan hybride beeldvorming mogelijk ook andere interventies verbeteren. Zo kan de vervanging van een gamma-probe door een hybride C-boog mogelijk ingezet worden bij schildwachtklier procedures. Zo zien KNO artsen al enige tijd een toegevoegde waarde van een draagbare gamma camera bij lymfeklier operaties in het hoofdhalsgebied. Zo'n gammacamera heeft echter een relatief kleine detector en door alleen de spaarzame counts te laten oplichten zijn de beelden niet altijd makkelijk te interpreteren. We gaan nu onderzoeken wat de aanvullende waarde is wanneer bij deze operaties een groot scintigrafie beeld gecombineerd met röntgenbeelden beschikbaar komt.

Vergelijkbaar met bovenstaande kan deze nieuwe techniek ook biopten vergemakkelijken. Er wordt al enige tijd geëxperimenteerd met PET/CT scanners om de succeskans van bijvoorbeeld leverbiopten te vergroten. Dit vereist echter beschikbaarheid van een diagnostische PET/CT en deze scanner is niet ontworpen voor makkelijke toegang tot de patiënt.
Ook zijn we de mogelijkheden op het gebied van cardiale interventies in kaart aan het brengen. Deze worden al decennia door de röntgenbeelden van de C-boog gestuurd. Ook hier is er toenemende behoefte om de röntgenbeelden uit te breiden met extra informatie, bijvoorbeeld CT, MRI of nucleaire beelden. Een mogelijkheid om direct in de acute fase hybride beeldvorming te doen wordt als interessant gezien door cardiologen.
Tenslotte kijken we naar intra-arteriële radionuclide therapie. Deze therapieën worden normaliter veneus toegediend. Bekend is dat hier het behandel succes sterk afhangt van de dosis op de tumor, terwijl de dosis op de gezonde weefsels de mate van bijwerkingen mede bepaalt.
In specifieke situaties kan de intra-arteriële toediening in de buurt van de tumor zorgen voor een significante toename van tumor dosis bij gelijke of lagere dosis op de gezonde weefsels. Door deze toediening te monitoren met de hybride C-boog wordt het mogelijk een vooraf bepaalde dosis nauwkeurig te behalen tijdens de interventie.

Conclusie

In Utrecht wordt momenteel hard gewerkt aan de realisatie van nieuwe interventionele beeldvormende technologie die de toepassing van het nucleair geneeskundige principe verder kan verspreiden. Hiertoe hebben we een gepatenteerde dubbel-laags detector gebouwd en geïntegreerd in een mobiele C-boog die ook SPECT/CT capaciteit heeft. De technologie zal de komende maanden klinisch getest worden in een 'First in Man' studie die zich richt op radioembolisatie. Daarnaast worden andere toepassingen onderzocht waarbij het concept van hybride beeldvorming wellicht een vergelijkbare impact kan hebben als het 20 jaar geleden had in de diagnostiek (8).

h.w.a.m.dejong@umcutrecht.nl ♦

Referenties

1. Dietze MMA, Koppert WJC, van Rooij R, de Jong HWAM. Technical Note: Nuclear imaging with an x-ray flat panel detector: A proof-of-concept study. Med. Phys. 2020 (in press)
2. Beijst C, Elschot M, Viergever MA, de Jong HW. Toward Simultaneous Real-Time Fluoroscopic and Nuclear Imaging in the Intervention Room. Radiology. 2016;278:232-8
3. Dietze MMA, Kunnen B, van der Velden S, et al. Performance of a dual-layer scanner for hybrid SPECT/CBCT. Phys Med Biol. 2019;64:105020
4. van der Velden S, Kunnen B, Koppert WJC, et al. A Dual-layer Detector for Simultaneous Fluoroscopic and Nuclear Imaging. HWAM Radiology. 2019;290:833-8
5. Dietze MMA, Bastiaannet R, Kunnen B, et al. Respiratory motion compensation in interventional liver SPECT using simultaneous fluoroscopic and nuclear imaging. HWAM Med Phys. 2019;46:3496-507
6. Kacher D.F., Whalen B., Handa A., Jolesz F.A. The Advanced Multimodality Image-Guided Operating (AMIGO) Suite. In: Jolesz F. (eds) Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy. Springer, New York, 2014
7. Smits ML, Elschot M, Sze DY, et L. Radioembolization dosimetry: the road ahead. MG Cardiovasc Intervent Radiol. 2015;38:261-9
8. Van den Wyngaert T, Elvas F, De Schepper S, Kennedy JA, Israel O. SPECT/CT: Standing on the Shoulders of Giants, It Is Time to Reach for the Sky!. J Nucl Med. 2020;61:1284-91

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 4, 22 december 2020

KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ

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

Hoofdredacteur
dr. B.F. Bulten
b.bulten@skbwinterswijk.nl
dr. R.A. Valdés Olmos
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie
dr. J.J.M. Balink
drs. B. Bosveld
drs. N. Bouwman
drs. J. Emmering
dr. O. Gheysens
dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand

Interviews vallen onder verantwoordelijkheid van de redactie

Bureauredactie
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

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

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

Verschijningsdata, jaargang 43
Nummer 1: 24 maart 2021
Nummer 2: 23 juni 2021
Nummer 3: 22 september 2021
Nummer 4: 22 december 2021

Aanleveren kopij, jaargang 43
Nummer 1: 1 januari 2021
Nummer 2: 1 april 2021
Nummer 3: 1 juli 2021
Nummer 4: 1 oktober 2021

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2. der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-71974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Cursus- en congresagenda

2021

ECR 2021, Pop-up World Tour, online | on demand
3 - 7 March, 2021, Vienna, Austria, https://www.myesr.org/abstracts

WORLD MELANOMA 2021, 10th World Congress on Melanoma together with 17th EADO Congress
15 - 17 April, 2021, Interactive Virtual Meeting, https://worldmelanoma2021.com

ANZSNM (Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine) 51th Annual Scientific Meeting
21 - 23 May, 2021, Live and Local (Hybrid Event), https://eventstudio.eventsair.com/anzsnm-2021/

Total Body PET 2021 Conference
5 - 7 June, 2021, McEwan Hall, Edinburgh, Scotland, https://totalbodypet2021.org/

SNMMI 2021 – Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging
12 - 15 June, 2021, Walter E. Washington Convention Center, Washington, District of Columbia, USA, https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=60908

EAU 2021 – 36th European Association of Urology Congress
9 - 12 July, 2021, Milan, Italy, https://eaucongress.uroweb.org

ESMI 2021, 16th European Molecular Imaging Meeting
24 - 27 August, 2021, Göttingen, Germany, http://www.e-smi.eu/index.php?id=1976

PILM 2021, 8th International Workshop on PET in Lymphoma and Myeloma
11 - 13 September, 2021, Centre de Congrès Municipal, Menton, France, https://www.lymphomapet.com

EANM 2021 - 34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
23 - 27 October, 2021, CCH – Congress Center Hamburg, Hamburg, Germany, https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/

2022

EANM Focus 4 - Molecular Imaging and Therapy in Haematological Tumours
4 - 6 February, 2021, Hotel Meliá Sevilla, Seville, Spain, https://focusmeeting.eanm.org

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen. Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten.
De verenigingssecretariaten zorgen dan voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie.
Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a | 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl

‘Zullen we straks gewoon gaan boeken?’

Kwaliteit van leven is voor elke kankerpatiënt van essentieel belang. Xofigo® verlengt de overleving en verbetert daarnaast de kwaliteit van leven bij mCRPC patiënten met symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen[1*]. In de afgelopen 6 jaar is er in Nederland veel praktijkervaring opgedaan met Xofigo®[2]. Bayer werkt ook in de toekomst graag samen met u aan een beter leven voor uw patiënten met kanker.

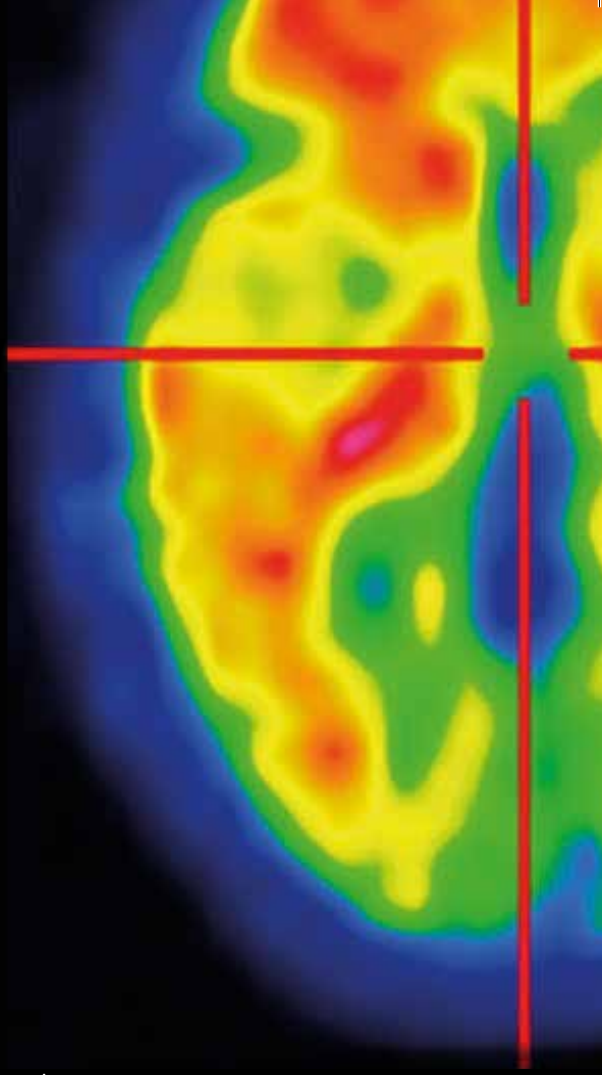
1. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med. 2013;369(3):213-223.
2. S. Badrising, R. Louhanepessy, V. van der Noort, et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. Int J Cancer. 2019 Dec 25. doi: 10.1002/ijc.32851.

* Xofigo monotherapie of in combinatie met een LHRH-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling, SmPC Xofigo® (radium-223), 04/2020.

Confidence through experience

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride

PP-XOF-NL-0079-2



The value of colour scaling

VIZAMYL™ is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour[1]

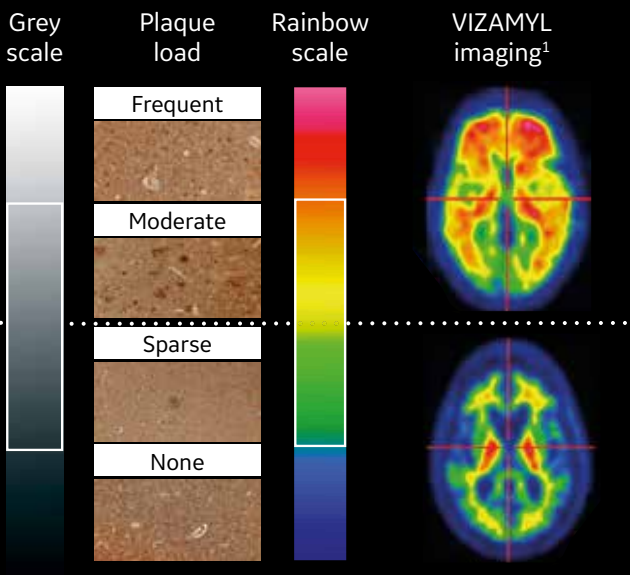
VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments[2]

Sensitivity: 91%

Specificity: 90%

n=106
VIZAMYL imaging vs autopsy standard of truth

VIZAMYL colour imaging provides accurate differentiation – even in equivocal cases with a borderline plaque load[2]



Positive

Mostly reds and oranges

Used with clinical information to determine likelihood of AD[1]

Negative

Mostly blues and greens

Inconsistent with diagnosis of AD[1]

References:
1. VIZAMYL flutemetamol (^{18}F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), January 2020.
2. Ikonomovic MD *et al.* Acta Neuropathol Commun 2016; 4(1): 130.

Abbreviations: AD: Alzheimer's disease; PET: positron emission tomography

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine

05-2020 JB55523NL(1)/OS THE NETHERLANDS

VIZAMYL™
Flutemetamol (^{18}F) Injection