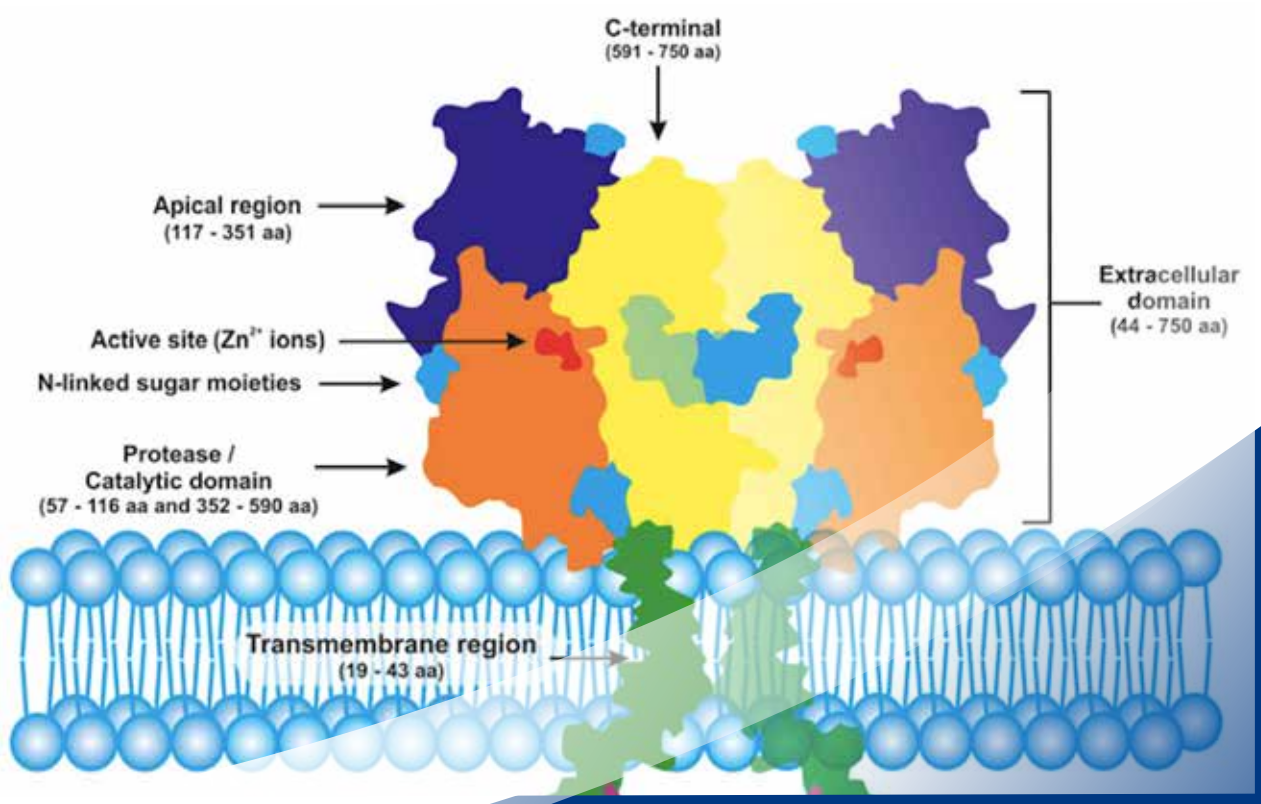
tijdschrift voor

NUCLEAIRE GENEESKUNDE



Casuïstiek:
[^{18}F]FDG SUVmax discrepantie tussen primaire mammacarcinoom en okselmetastase

Asystolie na regadenoson injectie voor myocardperfusiescintigrafie

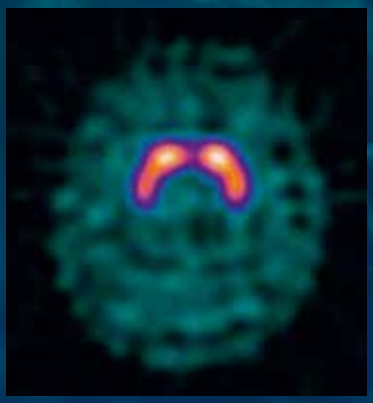
PSMA:
Functie in benigne prostaatweefsel en rol in oncogenese van prostaatkanker

Daniela Oprea-Lager en de PSMA forum NL activiteiten

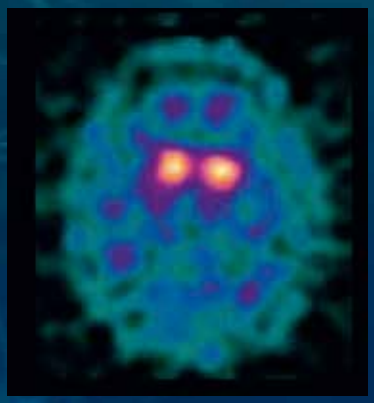
44e jaargang 2022 nummer 1 issn 1381 - 4842

DATA-POWERED DETECTION

For a Diagnosis You can Count On



NORMAL SCAN
No evidence of striatal neurodegeneration



ABNORMAL SCAN
Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK

DaTSCAN™
IOFLUPANE (^{123}I)

Trusted Imaging with DaTSCAN
Powered by DaTQUANT

DaTQUANT™
DATA-DRIVEN ASSESSMENT

VERKORTE BIJSLUITER
DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie
Voor volledig informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).
PRESENTATIE Flacon met enkelvoudige dosis van 185 MBq of 370 MBq joflupaan (^{123}I) op referentietijd. **INDICATIES** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. DaTSCAN wordt toegepast voor het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum: - Bij volwassen patiënten met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, bijvoorbeeld patiënten met de eerste symptomen, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. - Als hulpmiddel bij volwassen patiënten bij het differentiëren van waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende schildklierblokkerende behandeling krijgen voor de injectie om de opname door de schildklier van radioactief jodium te beperken, bijvoorbeeld door orale inname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële onderzoeken gedaan bij patiënten met significante nier- of leverfunctiestoornis; er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van DaTSCAN bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld; er zijn geen gegevens beschikbaar. DaTSCAN dient onverdund en intraveneus te worden toegediend. Om de mogelijkheid van het optreden van pijn op de plaats van injectie tijdens de toediening te verminderen, wordt aanbevolen langzaam te injecteren (niet minder dan 15 tot 20 seconden) via een ader in de arm. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur na de injectie. **CONTRA-INDICATIES** Zwangerschap en overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en, indien nodig, intraveneuze behandeling te worden gestart. Reanimatiegeneesmiddelen en uitrusting (bijv. endotracheale buis en ventilator) dienen snel beschikbaar te zijn. Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling worden gerechtvaardigd op basis van waarschijnlijk voordeel. De toegediende activiteit moet dusdanig zijn dat de resulterende dosis zo laag is als redelijkerwijs mogelijk is waarbij de benodigde diagnostische resultaten in het oog worden gehouden. Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met patiënten met een aanzienlijk verminderde nier- of leverfunctie. Vanwege het ontbreken van data wordt DaTSCAN niet aanbevolen voor patiënten met een matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Dit geneesmiddel bevat 39,5 g/l (5% volume) ethanol (alcohol), tot maximaal 197 mg per dosis, equivalent aan 5 ml bier of 2 ml wijn. Schadelijk voor alcoholisten. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij risicogroepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie. *Interpretatie van DaTSCAN-beelden:* DaTSCAN-beelden worden visueel geïnterpreteerd op basis van het uiterlijk van de striata. Als aanvulling kan visuele interpretatie worden ondersteund door semi-kwantitatieve beoordeling met behulp van CE-gemarkeerde software, waarbij de volgende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het gebruik van semi-kwantitatieve methoden: - Semi-kwantificering mag alleen worden gebruikt als aanvulling op visuele beoordeling; - Er mag alleen software met CE-markering worden gebruikt; - Gebruikers moeten door de fabrikant worden getraind in het gebruik van software met CE-markering en de EANM-praktijkrichtlijnen volgen voor beeldacquisitie, reconstructie en beoordeling; - Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens de semi-kwantitatieve analyse uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, inclusief kwaliteitscontroles voor het kwantificeringsproces. **INTERACTIES** Joflupaan bindt aan de dopamine transporter. Geneesmiddelen die met een hoge affiniteit binden aan de dopamine transporter kunnen daardoor een DaTSCAN diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, benzatropine, buproprion, cocaïne, mazindol, methylfenidaat, fentermine en sertraline. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, budipine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol and selegiline. Dopamine agonisten en antagonisten die actief zijn op de postsynaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. Pergolide is een van de geneesmiddelen waarvan met dierstudies is aangetoond dat ze de DaTSCAN beeldvorming niet beïnvloeden. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING** Gecontraïndiceerd bij zwangerschap. Waar het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag te worden gedaan naar een eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken, terwijl een bevredigende beeldvorming wordt bereikt. Men dient te overwegen of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen. Indien men ervan uitgaat dat toediening noodzakelijk is, dient het geven van borstvoeding gedurende 3 dagen onderbroken en door flesvoeding vervangen te worden. **BIJWERKINGEN** De volgende bijwerkingen worden voor DaTSCAN erkend: Bijwerking die vaak voorkomt is hoofdpijn. Bijwerkingen die soms voorkomen zijn vertigo, verhoogde eetlust, duizeligheid, formicatie (paresthesie), dysgeusie, misselijkheid, droge mond en pijn op de injectieplaats (intense pijn of brandend gevoel na toediening in kleine aderen). Overgevoeligheid komt voor met een onbekende frequentie, evenals erythema, pruritus, uitslag, urticaria, hyperhidrose, kortademigheid, braken, gedaalde bloeddruk en warm voelen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis (E) als gevolg van de toediening van 185 MBq DaTSCAN-injectie is 4,63 mSv (voor een individu van 70 kg). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, NL-5612 AP Eindhoven, Nederland. **AFLEVERSTATUS** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 (2,5 ml), EU/1/00/135/002 (5 ml). **DATUM** SPC gedateerd jan 2021; verkorte bijsluiter gedateerd 5 maart 2021

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

© GE, 2022
GE, the GE Monogram, DaTQUANT and DaTSCAN are trademarks of GE.

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

03-2022 JB00183NL/OS THE NETHERLANDS

INHOUD

CASUSBESPREKING
Groot verschil SUVmax op [^{18}F]FDG PET/CT scan tussen het mammacarcinoom en de axillaire lymfeklier metastase: vraag ook PA van de axilla aan!
C.D.L. Bavelaar-Croon 2820

REVIEW
De functie van prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA) in de prostaat en de rol van PSMA in de oncogenese en progressie van prostaatkanker
M.S. Roos, H. Veerman, W. Vogel, M Donswijk, A.N. Vis, D.E. Oprea-Lager, P.J. van Leeuwen, E. Bekers, prof. H.G. van der Poel 2823

CASE REPORT
Asystole following regadenoson injection for myocardial perfusion imaging
A.M.J. de Jong-Koene, L. Warmelink, E.T. te Beek 2834

ORATIE
Pas als je kijkt, kun je het zien
E.F.J. de Vries 2837

Van beeldvorming naar besluitvorming
A.W.J.M. Glaudemans 2842

LEERSTOEL TOEGELICHT
Translationele Nucleaire Geneeskunde
F.A. Verburg 2847

INTERVIEW
Stichting PSMA forum NL: De kracht van samenwerking om PSMA diagnostiek en therapie op de juiste manier in te zetten voor patiënten met prostaatkanker
Interview met Daniela Oprea-Lager 2850

CWO NAJAARSSYMPOSIUM NVNG
Online wetenschappelijke vergadering NVNG: Recente ontwikkelingen binnen klinische nucleaire geneeskunde 2853

CURSUSEVALUATIE
Alkmaar cardiac PET/CT workshop 2860

PROEFSCHRIFTEN
Exploring drug safety of radiopharmaceuticals
N. Schreuder 2862

[^{18}F]Fluoroform - a versatile building block for PET tracer synthesis
A. Pees 2864

New epidemiological and PSMA-expression based insights in salivary gland tumors
M.H. Valstar 2868

Seek and destroy, theranostics of hyperinsulinemic hypoglycemia using exendin-based tracers
M. Boss 2871

UIT DE OUDE DOOS
Chronologie van het hoogleraarschap met betrekking tot nucleaire geneeskunde in Nederland 2873

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 2879

Crisis in Europa

Sinds de vorige editie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde van december 2021, de laatste die gedrukt werd opgeleverd, is de wereld weer aanzienlijk veranderd. Spraken we in december nog over Europa als een katalysator van progressie op ons vakgebied, inmiddels heeft het continent andere prioriteiten aan het hoofd. Op het moment van schrijven van dit editorial passeren Russische troepen de voormalige kernreactor in Tsjernobyl, destijds onderdeel van de Sovjet-Unie. Als het aan Vladimir Poetin ligt, zal deze vroegere situatie worden hersteld door Oekraïne te annexeren. Niet bepaald een toonbeeld van progressie…

De vorige crisis (COVID-19, anybody?), hoewel niet voorbij, neemt langzamerhand af. Maatregelen worden versoepeld en er is gelukkig weer volop ruimte voor de behandeling van 'electieve' patiënten. Zo lijkt de polikliniek endocrinologie weer overuren te draaien, waarbij dit langzaam zijn weerslag begint te vinden in de patiënten die in aanmerking komen voor radioactief jodiumbehandeling. Helaas was de beschikbaarheid van diverse radiofarmaca, waaronder jodium, de afgelopen maanden zeer beperkt, waardoor een behoorlijk deel patiënten nóg langer moest wachten op het verlossende bericht van de afdeling nucleaire geneeskunde. Ook deze aanvoerproblematiek – door sommigen ook een crisis genoemd, hoewel dat in het licht van de huidige ontwikkelingen een wrange overdrijving lijkt – verdient een oplossing, en vermoedelijk is een centrale rol voor Europa hierin zeker zo belangrijk.

Drukke tijden dus in Brussel. Ondertussen draait de wereld door en moeten er patiënten geholpen worden en wetenschap verricht. Hoewel dit wellicht wat cynisch klinkt, is dit niet zo bedoeld. Want in tijden van crisis is het niet alleen zinvol om houvast te verkrijgen uit de structuur in de dagelijkse beslommeringen, maar is het voor patiënten zelfs essentieel dat dit door blijft gaan. Want individuele gezondheid gaat boven alles, ook in tijden van oorlog en pandemie.

In dat licht zetten wij onze tocht richting de toekomst voort. Beroepsmatig en als wetenschappelijke vereniging. Ook in 2022 zal het Tijdschrift proberen weer een afspiegeling te zijn van de vooruitgang die wordt geboekt. Vanaf heden alleen nog maar in digitale vorm, maar wel voor iedereen beschikbaar, zonder extra kosten en zonder een account aan te maken. Zodat door iedereen laagdrempelig kennis kan worden genomen van alles wat ons vakgebied zo mooi en speciaal maakt!

We beginnen dit jaar zeer gevarieerd, met (in willekeurige volgorde) allereerst een casusbeschrijving van collega Bavelaar aangaande de discrepantie tussen primaire tumor en metastasen van een mammacarcinoom, gevolgd door een overzicht van M.S. Roos et al. over de functionele rol van PSMA in benigne en maligne prostaatweefsel. Verder een interview met Daniela Oprea over de activiteiten van het PSMA-forum Nederland. Vervolgens aandacht voor hoogleraren in de integrale dubbeloratie van collega's Glaudemans en de Vries van november j.l. in Groningen en een 'Leerstoel toegelicht' van collega Verburg te Rotterdam. Dit wordt aangevuld door een actualisering van de tijdlijn hoogleraarschap met betrekking tot nucleaire geneeskunde in Nederland in de

rubriek 'Uit de oude doos'. Na een case-report betreffende asystolie door regadenoson injectie is er een viertal proefschriften, zowel op preklinisch als klinisch gebied en een cursusevaluatie van één van de weinige fysieke nascholingen van het afgelopen jaar. Tot slot een verslag van het NVNG-najaarssymposium 2021 met de samenvattingen van de vrije inzendingen en de uitreiking van de Woldring Prijs aan Elly van der Veen.

In de digitale tijden van het TvNG die nu beginnen vragen wij u zich vooral te blijven bemoeien met de inhoud van het tijdschrift en uw bijdragen of ideeën in te sturen. Zodat ook dat specifieke stukje van ons prachtige vak voor iedereen inzichtelijk wordt gemaakt. Ondanks alle pandemische en geopolitieke perikelen gaan wij er een mooi jaar van proberen te maken. Eén dat de vaart der volkeren op een positieve wijze wil weergeven. Voor iedereen die dit kan gebruiken!

Ben Bulten & **Renato Valdés Olmos**

Coverfoto:
Adaptatie van schematisch overzicht van de structuur van PSMA. Het beeld komt uit het artikel "De functie van prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) in de prostaat en de rol van PSMA in de oncogenese en progressie van prostaatkanker" van M.S. Roos et al.

Groot verschil SUVmax op [18F]FDG PET/CT scan tussen het mammacarcinoom en de axillaire lymfeklier metastase: vraag ook PA van de axilla aan!

C.D.L. Bavelaar-Croon, MD, PhD
Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Abstract

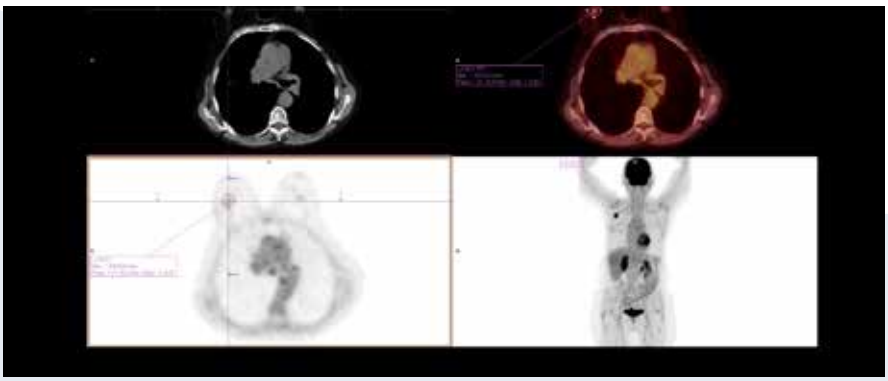
A 75 years old woman was diagnosed with breast cancer and lymph node metastasis. The breast tumour was diagnosed as a lobular breast cancer with 100% oestrogen receptor expression and HER2 negative. In the axilla a lymph node metastasis was proved but there was no immunohistochemistry information of this metastasis. The patient underwent a [18F]FDG PET /low-dose CT for staging. This PET scan revealed a very low maximum standardized uptake value (SUVmax) of 1.9 in the breast tumour, which is commonly seen in patients with a lobular breast cancer, but there was a very high SUVmax of 9,6 in the axillary metastasis. This striking difference could be due to difference in immunohistochemical properties of the cancer cells. The pathologist was asked to investigate the immunohistochemical properties of the axilla lymph node metastasis; it showed a negative oestrogen receptor expression and HER2negative. This information resulted in a major change of treatment plan for this patient. The patient underwent a breast conserving operation and a total axillary node dissection instead of a neo adjuvant treatment with hormone therapy. The literature confirms that the immunohistochemistry properties of the axillary metastasis do not always match that of the primary tumour in up to around 30% of the patients. This is important information which may alter the treatment plan of patients with breast cancer and axillary metastasis. We should be aware of this phenomenon if we find a striking difference in SUVmax between the primary tumour and lymph node metastasis, as this may imply different characteristics of the tumour cells.

Casus

Patiënte A van 75 jaar werd verwezen naar het ziekenhuis vanwege een zwelling in de rechter oksel sinds 2 maanden. Na aanvullend onderzoek, met onder andere een echo van de axilla, mammogram en echo mamma, was er verdenking op mammacarcinoom rechts met een pathologische lymfeklier rechts axillair. Er werd een histologisch biopt verricht van de tumor in de mamma; deze toonde een infiltrerend lobulair mammacarcinoom, Bloom Richardson (BR) graad II, oestrogeen receptor (ER) 100% en progesteron receptor (PR) negatief, Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) negatief. Het histologische biopt van de pathologisch vergrote klier toonde een metastase van het mammacarcinoom.
In de richtlijn mammacarcinoom (1) wordt aangegeven dat een stadiëringsonderzoek middels [18F] FDG PET/ low-dose CT geïndiceerd is bij patiënten met een volgens TNM stadiering T≥3 en/of N+ mammacarcinoom. Patiënt kwam derhalve in aanmerking voor stadiering met een [18F]FDG PET/low-dose CT.

In het verslag van deze [18F]FDG PET/ low-dose CT scan werd het volgende beschreven:

- Maximum Standardised Uptake Value (SUVmax) van de tumor in de mamma 1,9 (figuur 1).
- SUVmax van de lymfekliermetastase in de axilla: 9,6 (figuur 2).
- Geen metastasen op afstand.



Figuur 1. [18F]FDG-PET/low-dose CT scan transversale coupes CT, PET, PET/CT en MIP beelden van de tumor in de rechter mamma.

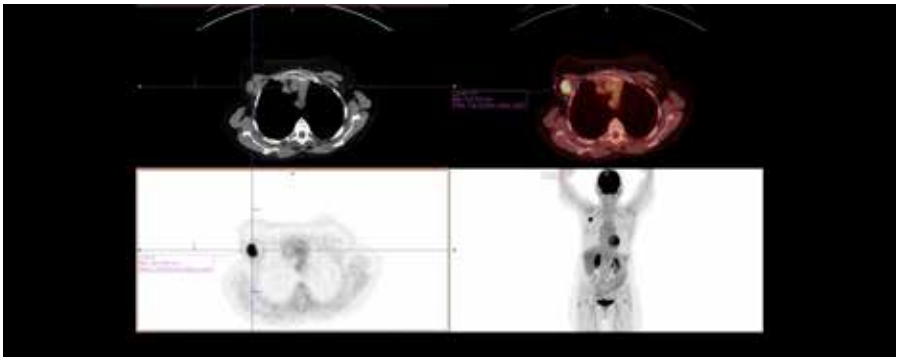
Op grond van de uitslag van onderzoeken werd door de chirurg een voorlopig beleid geadviseerd: neoadjuvante hormonale therapie met als doel te zijner tijd een oksel sparende behandeling.

Intermezzo

Zowel de histologie als de hormonale receptor status hebben invloed op de intensiteit van [^{18}F]FDG opname bij het mammacarcinoom. In een artikel in 2012 werd door Koolen et al. (2) in 214 patiënten onderzocht of er een verband bestaat tussen de [^{18}F] FDG opname in de primaire tumor en de klinische, histopathologische en moleculaire eigenschappen. De resultaten toonden dat er bij 95% van de patiënten voldoende [^{18}F] FDG opname was voor betrouwbare diagnostiek. Er kon geen subgroep worden geanalyseerd met consistente lage tumor opname. Wel werd aangetoond dat de SUVmax hoger was bij tumoren met de volgende eigenschappen: niet-lobulair, negatieve hormoonreceptoren, triple negatieve tumoren, BR graad III tumoren en tumoren met een hoge Ki67. Ervan uitgaande dat de primaire tumor en de lymfekliermetastasen dezelfde tumor eigenschappen hebben mag ook een vergelijkbare SUVmax verwacht worden.

Vervolg casus

Bij de patiënte in dit artikel was er een forse discrepantie tussen de SUVmax van de primaire tumor en de lymfekliermetastase. Met deze forse discrepantie werd gedacht aan een verschil in tumorkenmerken en werd de patholoog gevraagd om een receptor bepaling te doen op het weefsel verkregen bij de punctie uit de pathologische lymfeklier; dit wordt namelijk niet standaard gedaan. Deze metastase bleek voor zowel ER als PR als HER2 negatief te zijn: een triple negatief tumor profiel. Hierop werd het behandeltraject gewijzigd. Er werd afgezien van neoadjuvante behandeling met hormoontherapie, hormonale therapie zal geen effect hebben op de axillaire lymfekliermetastase. Patiënte werd nu primair geopereerd en onderging een lumpectomie met een okselklierdissectie (OKD). Bij de OKD werden 3 lymfeklieren met macrometastasen gevonden. De definitieve diagnose van het pathologisch onderzoek (PA) van de primaire tumorkenmerken en axillaire lymfekliermetastasen veranderde niet ten opzichte van de preoperatieve PA. Patiënt werd aanvullend behandeld mat radiotherapie van de mamma. Vanwege de tumorkenmerken van de axillaire metastase (triple negatief), zou patiënte in aanmerking komen voor aanvullende chemotherapie echter vanwege de leeftijd en conditie van patiënte werd hiervan afgezien. Patiënt is wel gestart met adjuvante hormonale therapie.



Figuur 2. [^{18}F]FDG-PET/low-dose CT scan transversale coupes CT, PET, PET/CT en MIP beelden van de lymfekliermetastase.

Bespreking

Voor de keuze van de behandeling van een patiënte met een primair mammacarcinoom zonder afstandsmetastasen is het van belang om geïnformeerd te zijn over de histologische kenmerken (ductaal of lobulair), hormonale receptor status (ER +/ER-en PR+/PR-) en moleculaire eigenschappen (HER2 + / HER2-) van de primaire tumor. In de praktijk wordt bij patiënten met een primair mammacarcinoom met alleen lymfekliermetastase de behandeling afgestemd op de tumorkenmerken van de primaire tumor. Echter, bij patiënten die bekend zijn met metastasen buiten de axilla wordt altijd getracht PA te verkrijgen en de tumorkenmerken te analyseren van minstens 1 metastase, omdat het algemeen bekend is dat er bij 30-40% van de patiënten een discordantie is tussen tumorkenmerken van de primaire tumor en afstandsmetastase (3-6) hetgeen belangrijke consequenties heeft voor de therapie keuze. Standaard tumorkenmerken bepalen van het weefsel van de lymfkliermetastase in de axilla bij patiënten zonder bekende afstandsmetastasen wordt echter in Nederland niet routinematig gedaan daar een discrepantie tussen de tumorkenmerken in de primaire tumor en axillaire metastase weinig voor zou komen. Dit is opvallend, daar er toch meerdere artikelen aantonen dat in een substantieel deel van de patiënten er een discrepantie bestaat tussen de tumorkenmerken van de primaire mamma en de lymfekliermetastase in de axilla. In een recent artikel uit 2020 (7) werd de immunohistochemie tussen het primaire mammacarcinoom en de lymfekliermetastase onderzocht bij 99 patiënten. Bij 11 patiënten (11%) was er een discrepantie tussen de ER status in primaire tumor en axillaire metastase. Bij 7 patiënten (7%) was er een positieve oestrogeen

receptor op de primaire tumor terwijl de lymfekliermetastase geen oestrogeen receptor toonde. In een oudere studie van 2009 van Aitken et al (8) met 194 patiënten werden bij 10% van de patiënten positieve ER receptoren gevonden in axilla maar niet in de primaire tumor en bij 18% werden er positieve ER receptoren gevonden in primaire tumor maar niet in de lymfekliermetastasen. Indien meerdere artikelen bij elkaar worden genomen varieert de discrepantie in ER receptor expressie tussen de tumor in de mamma en de axillaire lymfeklier metastase tussen 7 en 33% (3,7-10); dit heeft belangrijke consequenties voor therapie keuze en prognose. Indien bij patiënten met een ER positieve mamma tumor en een niet onderkend triple negatieve axillaire metastase gekozen wordt voor een neoadjuvante hormonale therapie dan is dit een inferieure behandeling. Bij patiënten zonder ER expressie in de mamma tumor en met een niet onderkende axillaire metastase met ER+ receptor expressie wordt ten onrechte een hormonale behandeling onthouden. In het verlengde hiervan geldt dit ook voor de HER2 receptor status. De literatuur toont ook voor HER2 receptor expressie een discrepantie tussen primaire tumor en axillaire metastase in ca. 10-30% (3,7-10). Bij een niet onderkende discrepantie in HER2 receptor status tussen primaire tumor en axillaire metastasen zal dit ook gevolgen hebben voor het effect van de ingestelde behandeling. Het is derhalve van belang om de tumorkenmerken van zowel de primaire tumor als de axillaire metastasen goed in kaart te brengen. Nu er vaker wordt gekozen voor neoadjuvante therapie zal de informatie over de tumorkenmerken in de axilla naast de reeds standaard onderzochte kenmerken van de tumor in de mamma toch in een substantieel deel van de patiënten invloed hebben op de behandelkeuze en derhalve het resultaat van de behandeling. Zolang het nog niet gangbaar is om standaard de tumoreigenschappen van de axilla metastase te bepalen kunnen wij als nucleair geneeskundigen/ nucleair radiologen wel alert zijn op forse discrepanties in SUVmax tussen primaire tumor en axillaire metastase. In voorkomende gevallen kan de patholoog worden gevraagd om een receptor bepaling te verrichten van het weefsel verkregen van de lymfeklier metastase.

bavelaarc@zgv.nl ♦

Referenties

1. Richtlijn mammacarcinoom. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html
2. Koolen BB, Vrancken Peeters MJTFD, Wesseling J et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and molecular characteristics in breast cancer patients scheduled for neoadjuvant chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:1830-8
3. Yao ZX, Lu LJ, Wang RJ et al. Discordance and clinical significance of ER, PR, and HER2 status between primary breast cancer and synchronous axillary lymph node metastasis. Med Oncol 2014;31:798
4. Simmons C, Miller N, Geddie W et al. Does confirmatory tumour biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? Ann Oncol. 2009;20:1499-504
5. Holzer I, Farr A, Tan Y, Deutschmann C, Leser C, Singer CF. Receptor Discordance of Metastatic Breast Cancer Depending on the Molecular subtype. Breast Care 2020;15:648-54
6. Lower EE, Khan S, Kennedy D, Baughman RP. Discordance of the oestrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. Breast Cancer: Targets and Therapy 2017;9:515-20
7. Sujarittanakarn S, Himakhun W, Worasawate W, Prasert W. The Case to Case Comparison of Hormone Receptors and HER2 Status between Primary Breast Cancer and Synchronous Axillary Lymph Node Metastasis. Asian Pac J Cancer Prev. 2020;21:1559-65
8. Aitken SJ, Thomas JS, Langdon, SP, Harrison DJ, Faratian D. Quantitative analysis of changes in ER, PR and HER2 expression in primary breast cancer and paired nodal metastases. Annals of Oncology 2010;21:1254-61
9. Georgescu R, Boros M, Moncea D, et al. Discordance Rate in Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER2 Status, and Ki67 Index Between Primary Unifocal and Multiple Homogenous Breast Carcinomas and Synchronous Axillary Lymph Node Metastases Have an Impact on Therapeutic Decision. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2018;26:533-8
10. Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in primary breast cancer compared with synchronous axillary metastases or recurrent metastatic disease. Clinical Breast Cancer 2015;15:307-12

De functie van prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA) in de prostaat en de rol van PSMA in de oncogenese en progressie van prostaatkanker

M.S. Roos, BSc[1]; H. Veerman, MD[1,2,3]; W. Vogel, MD, PhD[4,5]; M Donswijk, MD[4]; A.N. Vis, MD, PhD[2,3]; D.E. Oprea-Lager, MD, PhD[6]; P.J. van Leeuwen, MD, PhD[1,3]; E. Bekers, MD[7]; prof. H.G. van der Poel, MD, PhD[1,2,3]

[1]Afdeling Urologie, [2]Afdeling Urologie, Amsterdam Universitaire Medische Centra, locatie VUmc, [3]Prostaatkankernetwerk Nederland, [4]Afdeling Nucleaire geneeskunde, [5]Afdeling Radiotherapie, [6]Afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde, Amsterdam Universitaire Medische Centra, locatie VUmc, [7]Afdeling Pathologie, [1,4,5,7]Nederlands Kanker Instituut; Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis

Abstract

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a glutamate carboxypeptidase II, with two enzymatic activities, folate hydrolase and NAALADase. It is expressed in benign prostate tissue and highly overexpressed in prostate adenocarcinomas. Therefore, PSMA-based imaging techniques, such as PSMA-targeted PET/CT, are important for the diagnosis of prostate cancer. However, the function of the PSMA expression and enzymatic activities in the prostate and oncogenesis are not well known. Understanding of the biological role of PSMA may help improve the diagnosis of prostate cancer. The aim of this literature review is to discover the potential role of PSMA in benign and malignant prostate tissue. This review describes the expression pattern and regulation, including the cytosolic splice variant PSM'. The enzymatic activities are also examined. This has led to our conclusion that the expression ratio between PSMA/PSM' is involved in the oncogenesis and progression of prostate cancer. Furthermore, the products of the enzymatic activities, folate and glutamate, seem to be important components of the prostatic fluid. Additionally, these molecules are involved in the progression of prostate cancer and the activation of the PI3K/AKT and cAMP/PKA oncogenic *pathways*. Taken together, this research increases the understanding of the PSMA expression in benign prostate tissue and the function of PSMA in oncogenesis and progression of prostate cancer.

Introductie

Prostaatkanker is de op een na meest voorkomende maligniteit bij mannen (1). Er zijn verschillende diagnostische technieken beschikbaar om patiënten te stadiëren om vervolgens de meest geschikte behandeling te kiezen. De prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA) positron emissie tomografie/computer tomografie (PET/CT) wordt steeds meer toegepast in de diagnostiek van prostaatkanker. De PSMA PET/CT wordt in de primaire setting voornamelijk gebruikt om (afstands-) metastases uit te sluiten en in de gerecidiveerde setting om de locatie van het recidief of de uitgebreidheid van (gemetastaseerde) ziekte aan te tonen (2). PSMA is een transmembraan glutamaat carboxypeptidase II (GCPII) dat tot expressie komt in prostaatweefsel en tot overexpressie komt in primaire prostaat adenocarcinomen en metastasen (3). Naast PSMA-gebaseerde beeldvormingstechnologieën, wordt er veel onderzoek en klinische trials uitgevoerd naar nieuwe PSMA-gerichte therapieën, zoals radioligand therapie en immunotherapie (2). Hoewel PSMA reeds gebruikt wordt voor beeldvorming en onderzoek, is er nog relatief weinig bekend over de functie van PSMA in de prostaat en in de oncogenese en progressie van prostaatkanker.

Het doel van deze review is om te begrijpen waarom PSMA tot expressie komt in benigne prostaatweefsel en wat de functie van PSMA is in de oncogenese en progressie van prostaatkanker vanuit een biochemisch perspectief. Onze hypothese is dat de enzymatische activiteiten van PSMA essentiële functies hebben in zowel benigne als maligne prostaatweefsel. In dit artikel zullen de volgende onderwerpen aan bod komen: de structuur van PSMA, het expressie patroon, de regulatie, enzymatische activiteit en toepassing van PSMA in de diagnostiek naar prostaatkanker.

Structuur van PSMA

PSMA wordt gecodeerd door het gen FOLH1 dat gelokaliseerd is op chromosoom 11p11-12, en 19 exonen

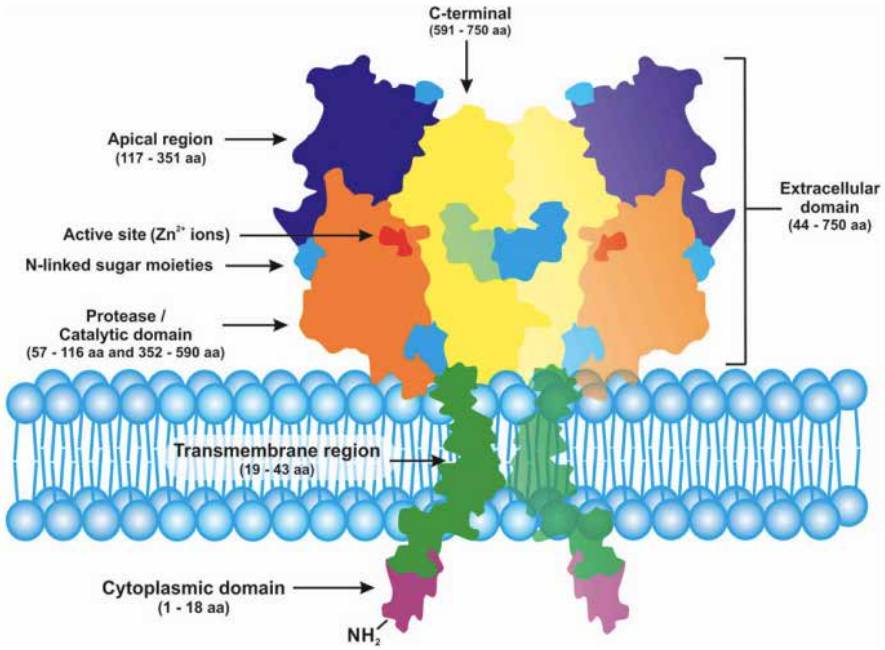
bevat (4,5). Het is een glutamaat carboxypeptidase II met folaat hydrolase en N-acetyl-L-aspartyl-Lglutamaat peptidase (NAALDAse) enzymatische activiteiten. Het bestaat uit ongeveer 750 aminozuren en heeft drie hoofddomeinen; een groot extracellulair domein, een hydrofoob transmembraan domein, en een kort cytoplasmatisch N-terminaal (figuur 1) (6,7).

Extracellulaire domein

Het extracellulaire C-terminaal kan liganden die in de extracellulaire vloeistof aanwezig zijn binden, waarna het PSMA zijn functie kan uitvoeren. Dit extracellulaire deel bevat een dimerisatie domein om PSMA-homodimeren non-covalent te binden, wat noodzakelijk is voor de enzymatische activiteit. Daarnaast bevat het extracellulair domein tien potentiële N-glycosyleringsplaatsen. De gycosylering voorkomt afbraak door proteolytische enzymen en zorgt ervoor dat het na synthese met de juiste oriëntatie in het apicale membraan terecht komt. Daarnaast is de glycosylering ook betrokken bij de vouwing en enzymatische activiteiten (8). Verder bevat het extracellulaire domein de actieve centra voor de enzymatische activiteiten folaathydrolase en NAALADAse. Deze actieve zijde bestaat uit twee pockets, de S1 en S1' pocket (9,10). De S1' pocket is amfipatisch, zowel hydrofoob als hydrofiel, wat resulteert in zeer specifieke polaire en apolaire interacties met het substraat. De S1 pocket is minder specifiek door een argininepatch wat zorgt voor een hoge affiniteit voor negatief geladen residuen. Daarnaast is de S1 pocket groter dan de S1' pocket waardoor er ook meer variatie mogelijk is.

Cytosolische domein

Het cytosolische N-terminaal van PSMA bevat een internaliseringsmotief dat betrokken is bij endocytose, het volledig binnen de cel opnemen van



Figuur 1. **Schematisch overzicht van de structuur van PSMA.** PSMA bestaat uit ongeveer 750 aminozuren (aa), een cytosolisch N-terminaal, een enkele membraan overspannende hydrofobe transmembraanhelix en een groot extracellulair domein. Het extracellulaire domein bevat het enzymatische domein, de active site en het C-terminaal. (6)

PSMA (11). Er zijn twee categorieën van internalisatie signalen, tyrosine-gebaseerde en di-leucine-gebaseerde motieven. PSMA heeft een uniek internalisatiesignaal "MXXXL", waarbij het eerste aminozuur methionine en het vijfde aminozuur leucine essentieel zijn voor de internalisatie. Wanneer één van deze twee aminozuren gemuteerd is, vindt er geen internalisatie plaats. De enzymatische activiteiten van PSMA hebben geen effect op de internalisatie snelheid.

Daarnaast associeert het cytosolische N-terminaal met filamine A (FLNa), een dimeer eiwit dat zich in het corticale cytoplasma bevindt (12). FLNa zorgt voor crosslinking van F-actine en dient als docking site voor receptoren en signaalmoleculen. De associatie van PSMA met FLNa vermindert de internalisatie snelheid met 50% (12). Dit zou verklaard kunnen worden door de stabilisatie van PSMA op het membraan door de interactie met het actine cytoskelet, of de interactie met FLNa zou de binding kunnen verhinderen van eiwitten die nodig zijn voor clathrin-afhankelijke endocytose.

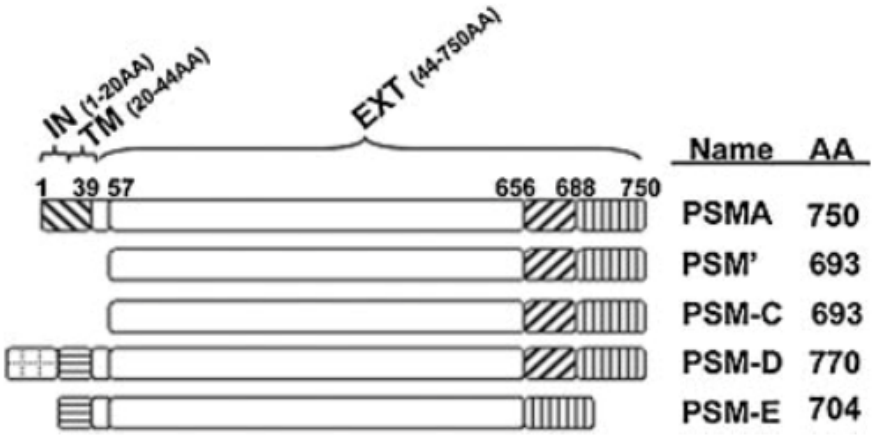
FLNa is betrokken bij de recycling van PSMA terug naar het celmembraan. In cellen zonder FLNa bleef geïnternaliseerd PSMA in vesicles (12). Of PSMA specifiek gerecycled wordt door FLNa of dat FLNa een centrale rol speelt in de organisatie en het onderhoud van endosomen en recycling is niet bekend. Verder vermindert de interactie met FLNa de NAALADase activiteit met 64%. Dit kan mogelijk verklaard worden door een conformatie verandering van het extracellulair domein wat resulteert in een lagere affiniteit voor het substraat. De functie van PSMA internalisatie is nog onbekend, wat erop zou kunnen wijzen dat PSMA zorgt voor het transport van een ongeïdentificeerd ligand (12,13).

Expressie patroon en regulatie

PSMA-expressie in verschillende weefsels

PSMA komt tot expressie in het prostaat epitheel en de expressie is verhoogd in prostaat adenocarcinomen en metastases (7,14). De hoogste PSMA-expressie is aangetoond in androgeen resistente prostaatkanker (9). In paragraaf 3.3 zal de relatie tussen PSMA-expressie en androgeen resistentie uitgebreider beschreven worden. De PSMA-expressie heeft een sterke correlatie met de graad van de tumor, wat erop kan wijzen dat PSMA een functie heeft in de oncogenese en progressie van prostaatkanker (9,10,14). Mogelijke cellulaire mechanismen van de rol van PSMA in prostaatkanker zullen later worden beschreven.

PSMA-expressie is ook aangetoond in de neovasculatuur van de meeste solide tumoren maar is afwezig in normale vasculatuur (9). Dit suggereert dat PSMA betrokken is bij vasculogene *pathways*. PSMA-expressie is ook aangetoond in andere weefsels, zoals de dunne darm, proximale tubuli van de nieren, speekselklieren en het centrale en perifere zenuwstelsel (9). In deze verschillende weefsels heeft PSMA verschillende functies, en dus verschillende namen (10,13). De functie van PSMA in de dunne darm, waar het folaathydrolase wordt genoemd, is het verwijderen van glutamaten uit folaat uit de voeding, om gemonoglutameerd folaat te verkrijgen dat door de cellen van de dunne darm kan worden geabsorbeerd. In het zenuwstelsel wordt het N-acetyl-α-linked acidic dipeptidase (NAALADase) genoemd en heeft het de functie om N-acetylaspartylglutamaat (NAAG) te hydrolyseren tot de neurotransmitter glutamaat. De functie van PSMA in de nieren en in de speekselklieren is nog onbekend.



Figuur 2. **Schematisch overzicht van de eiwitsequenties van de PSMA splice varianten.** De patronen geven overeenkomende aminozuur sequenties weer. AA = aminozuren; IN = intracellulaire domein; TM = transmembraan domein; EXT = extracellulair domein. (15)

PSMA-splice varianten

Er zijn vier splice varianten van PSMA bekend: PSM', PSM-C, PSM-D en PSM-E (figuur 2)(15,16). De PSM' variant gebruikt een andere donor site in het eerste exon, waardoor het intracellulaire en transmembraan domein niet aanwezig zijn, wat resulteert in een cytosolisch eiwit. PSM-C en PSM-D gebruiken dezelfde donor site als PSM' maar gebruiken allebei ook een andere acceptor site in het eerste exon. De PSM-E variant is meer afwijkend vergeleken de andere varianten, en bevat een nieuw uniek exon en een grote deletie. (17). PSM' komt voornamelijk tot expressie in gezond prostaatweefsel en de mRNA ratio van PSMA/PSM' neemt toe met het tumor stadium (15). Daarnaast is het aangetoond dat PSM' enzymatisch activiteit heeft. PSM' is geglycosyleerd, dit is essentieel voor enzymatische activiteit. De glycosylering suggereert dat PSM' gemodificeerd wordt in het Golgiapparaat. Daarom zou naast alternatieve splicing, PSM' ook gegenereerd kunnen worden door posttranslationele klieving van PSMA (15). De expressie van PSM-C vertoont geen expliciete veranderingen tussen goedaardig en kwaadaardig prostaatweefsel en de expressie van PSM-D wordt vooral gevonden in metastasen (16). De expressie van PSM-E is gecorreleerd met de progressie van de tumor en er is zelfs aangetoond dat deze expressie weefsel- en pathologie specifieker is dan de expressie van PSMA (17).

Tijdens de PSMA PET/CT worden er tracers gebruikt die specifiek binden aan PSMA. Afhankelijk van de bindingsplaats van de tracer is het mogelijk dat ook de splice varianten gedetecteerd worden. Verder kunnen deze varianten mogelijke effecten hebben op de ontwikkeling en progressie van prostaatkanker, maar er is weinig bekend over hun eiwitfunctie.

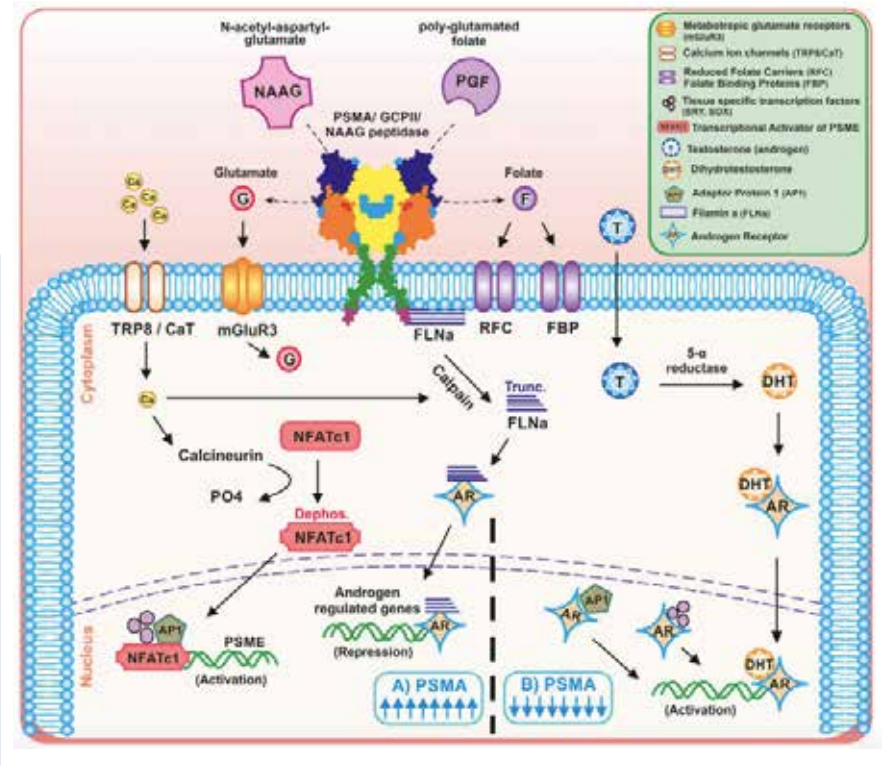
Expressie regulatie

De expressie van PSMA wordt door verschillende mechanismen gereguleerd. Aan het 5' einde van de genomische sequentie van PSMA is een CpG eiland aanwezig. Dit strekt zich uit van het eerste exon tot het eerste intron (3). De cytosines van CpG eilanden kunnen gemethyleerd worden door DNA-methyltransferases, wat kan leiden tot silencing van het gen. De aanwezigheid van het CpG eiland in het PSMA gen geeft dus aan dat de expressie van PSMA gereguleerd kan worden door DNA methylering.

Daarnaast zijn er meerdere mechanismen die de PSMA-expressie in de prostaat beïnvloeden door regulatie van de PSMA enhancer (figuur 3) (6,13). De NAALADase activiteit van PSMA hydrolyseert NAAG tot glutamaat, dat metabotrope glutamaat receptoren (mGluRs) activeert. De activatie van mGluRs kan leiden tot de modulatie van ionenkanalen, resulterend in een Ca^{2+} influx. Er zijn twee manieren waarop Ca^{2+} de PSMA-expressie kan doen toenemen. Ca^{2+} defosforyleert en activeert de transcriptiefactor nucleaire factor van geactiveerde T-cellen (NFATc1). De defosforylering van NFATc1 veroorzaakt translocatie naar de kern, waar het bindt aan PSMA enhancer en andere transcriptie factoren en de transcriptie van PSMA activeert (figuur 3A).

Een andere Ca^{2+}-afhankelijke *pathway* voor de upregulatie van PSMA betreft de androgeenreceptor (AR). AR is een hormonale transcriptiefactor die andere AR-gereguleerde genen kan activeren, wat leidt tot een downregulatie van PSMA (6). Ca^{2+} zorgt voor activatie van de protease calpain, wat FLNa knipt (18). Het overgebleven C-terminale fragment van FLNa bindt aan AR en verhindert interacties en onderdrukt daarmee de AR-activiteit wat leidt tot een verhoogde PSMA-expressie (figuur 3A).

AR is ook betrokken bij de downregulatie van PSMA (6). Testosteron wordt omgezet in dihydrotestosteron (DHT), dat aan AR bindt en een conformatieverandering veroorzaakt wat AR activeert. DHT en AR lokaliseren zich samen in de kern, waar AR-gereguleerde genen tot expressie komen, en PSMA wordt gedownreguleerd. Bovendien kan AR zich binden aan transcriptiefactoren die PSMA-transcriptie activeren, waardoor deze transcriptie factoren niet kunnen binden aan het PMSA gen, wat resulteert in de onderdrukking van PSMA-expressie (figuur 3B).



Figuur 3. **Schematisch overzicht van de PSMA-expressie regulatie.** (A) Upregulatie van PSMA door Ca^{2+} afhankelijke activatie van transcriptiefactor NFATc1 en protease calpain. Calpain knipt FLNa dat de AR activiteit negatief reguleert. (B) Downregulatie van PSMA door AR activatie door DHT en wegvangen van transcriptiefactoren nodig voor PSMA-expressie. (6)

Het AR-afhankelijke PSMA-expressie regulatiemechanisme kan veranderen tijdens androgeen deprivatie therapie (ADT) (19). AR is niet alleen betrokken bij de regulatie van de PSMA-expressie maar is ook essentieel voor de groei en overleving van prostaatkankercellen. Daarom is AR een geschikt doelwit voor prostaatkankertherapieën. Verminderde aanwezigheid of werking van DHT kan bewerkstelligd worden door een orchidectomie, AR-remmers of het meest gebruikelijke, Luteïniserend Hormoon Releasing Hormoon (LHRH) antagonisten of agonisten (20). Kortdurende ADT verhoogt de expressie van PSMA als gevolg van de onderdrukte AR activiteit, wat resulteert in overexpressie van PSMA. Langdurige ADT vermindert de expressie van PSMA. Omdat AR van cruciaal belang is voor de overleving van de cellen, kunnen er verschillende veranderingen in de AR-signaleringsroute ontstaan (21,22). Deze veranderingen kunnen de gevoeligheid voor androgenen verhogen. Daarnaast kunnen de veranderingen ook leiden tot androgeen-onafhankelijke activatie van AR. Dit kan ontstaan door *missense* mutaties in het ligand bindingsdomein of splice-varianten die het ligand-bindingsdomein overslaan, wat resulteert in de activatie door andere eiwitten, groeifactoren of tyrosine kinases. Bovendien kunnen er ook *pathways* ontstaan die leiden tot cel overleving in de afwezigheid

van AR door de apoptose te remmen of de proliferatie te vergemakkelijken. Deze veranderingen komen vaker voor bij androgeenresistente prostaatkanker en metastasen.

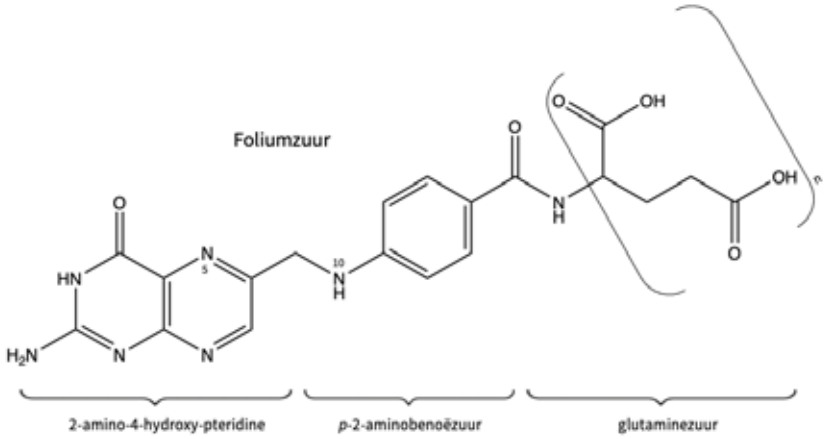
Enzymatische activiteiten

Folaat hydrolase

Folaat, of tetrahydrofolaat (THF), is een essentiële voedingsstof die ook wel bekend staat als vitamine B9 (23). Folaat kan chemisch gemodificeerd worden door de lengte van de glutamaat zijketen, de oxidatietoestand, en de toevoeging van koolstof eenheden (24). De volledig geoxideerde vorm van folaat, foliumzuur, wordt gebruikt in verrijkte voedingsmiddelen en supplementen (figuur 4). Foliumzuur is meestal gepolyglutameerd en PSMA kan de glutamaten verwijderen om gemonoglutameerd folaat te krijgen. De cellulaire opname van folaat wordt gefaciliteerd door folaatreceptoren (FOLHR). Intracellulair folaat wordt gepolyglutameerd om te voorkomen dat het weer uit de cel wordt getransporteerd.

Folaat is essentieel voor het koolstofmetabolisme, dat de foliumzuur- en methioninecyclus omvat. Deze cycli zijn nodig voor de synthese van thymidine, purines, aminozuren en methyleringsreacties (25). Deze methyleringsreacties zijn betrokken bij onder andere het epigenetisch onderhoud en de regulatie van genexpressie door de methylering van DNA en histonen.

De functie van de folaat hydrolase activiteit van PSMA in prostaatweefsel kan mogelijk verklaard worden door de behoefte van folaat voor spermatozoa. Folaat is nodig voor de synthese van nucleotiden die nodig zijn voor de DNA-replicatie tijdens de celdelingen na de bevruchting. De spermatozoa in de testikels zijn niet voorzien van een folaatreceptor (FOLR) (26). Een oplosbare vorm van FOLR, FOLR1, wordt door de zaadleiders afgescheiden, waar FOLR1 zich aan de spermatozoa in het sperma hecht en folaat kan worden opgenomen. Foliumzuur is essentieel voor spermatozoa, waardoor het een belangrijk bestanddeel van de prostaatvloeistof is.



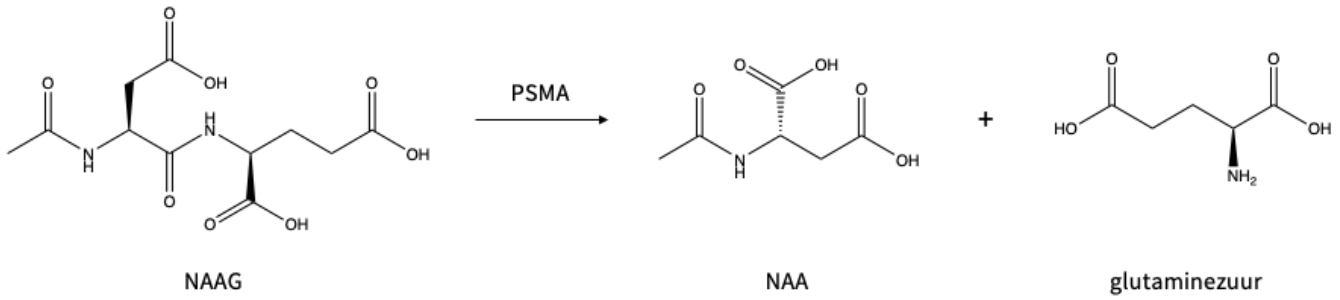
Figuur 4. **Structuur van foliumzuur, de volledig geoxideerde vorm van folaat.** Koolstofeenheden kunnen worden toegevoegd op de N-5 en/of N-10 posities. Glutamaat residuen kunnen worden toegevoegd door middel van een glutamaat-peptide binding.

Een tekort aan foliumzuur kan leiden tot een misincorporatie van uracil in het DNA, wat leidt tot enkel- en dubbelstrengs DNA-breuken en afwijkingen in de DNA methylering (24). Dit kan resulteren in de ontwikkeling van kanker. De PSMA/PSM' ratio neemt toe met het tumorstadium, wat betekent dat goedaardige prostaatweefsel relatief meer PSM' bevat dan kwaadaardig prostaatweefsel. De folaathydrolase enzymatische activiteit van PSM' in het cytosol kan de aan foliumzuur toegevoegde polyglutamaatketens verwijderen, waardoor foliumzuur de cel kan verlaten. Dit kan leiden tot foliumzuurtekort en dus tot de oncogenese van prostaatkanker.

Yao et al. hebben aangetoond dat PSMA-expressie de cellulaire folaatopname en proliferatie verhoogt (27). Dit onderzoek maakte gebruik van de PC-3 cellijn, die afkomstig is van botmetastasen van prostaatkanker. PC-3 cellen met PSMA-expressie vertoonden een significant hogere proliferatie vergeleken met PC-3 cellen zonder PSMA-expressie, wanneer gepolyglutameerd folaat werd toegevoegd. Om te bevestigen dat de folaathydrolase activiteit van PSMA zorgde voor de folaatopname, werd de PSMA-remmer 2-PMPA (2-fosfonomethyl pentaandizuur) gebruikt. De cellen met PSMA-expressie en activiteit waren in staat om twee keer zoveel foliumzuur op te nemen. Deze resultaten suggereren dat PSMA-expressie cellen een proliferatievoordeel geeft, wat een belangrijke rol speelt bij de ontwikkeling van kanker.

NAALADase

De NAALADase enzymatische activiteit van PSMA hydrolyseert N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamaat (NAAG) tot N-acetyl-aspartaat (NAA) en glutamaat (figuur 5) (28). Glutamaat is een neurotransmitter en is betrokken bij verschillende metabolische *pathways,* waaronder de synthese van verschillende

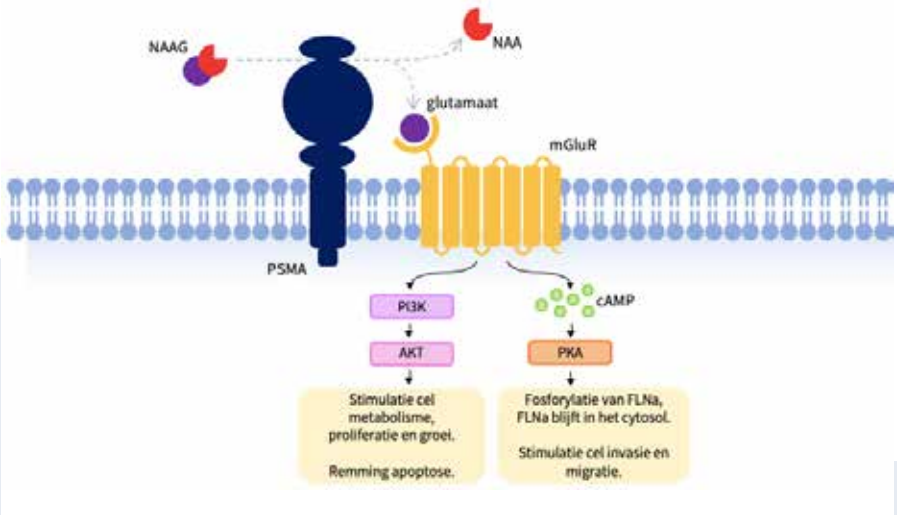


Figuur 5. **NAALADase activiteit.** De NAALADase enzymatische activiteit van PSMA om NAAG om te zetten in NAA en glutaminezuur.

metabolieten, aminozuren, nucleotiden, en neurotransmitters (29). Glutamaat heeft verschillende receptoren (30). Er is aangetoond dat de G-eiwit gekoppelde receptoren (GPCR), de mGluRs, tot expressie komen op spermatozoa (31,32). De functie van NAALADase van PSMA zou kunnen zijn om de prostaatvloeistof van glutamaat te voorzien. Glutamaat kan belangrijk zijn voor celdeling na bevruchting van de eicel door spermacellen door het stimuleren van celproliferatie en de synthese van metabolieten, aminozuren en nucleotiden. Als glutamaat de cel proliferatie stimuleert, suggereert dat ook dat PSMA betrokken is bij de ontwikkeling en/of progressie van prostaatkanker. Het is aangetoond dat mGluRs interageren met oncogene signaal *pathways,* en dat zij in prostaattumoren geüpreguleerd zijn (33).

Een van deze oncogene signaal *pathways* is de PI3K/AKT-*pathway*, die cruciaal is voor celgroei en overleving (figuur 6) (33,34). Na de hydrolyse van NAAG door PSMA, kan het vrije extracellulaire glutamaat binden aan de mGluR. Dit activeert de mGluR wat resulteert in de activering van fosfoinositide 3-kinase (PI3K), een lipide kinase. Via de fosfo-activatie van andere kinase leidt de activatie van PI3K indirect tot de fosfo-activatie van serine-threonine kinase (AKT). AKT fosforyleert eiwitten die betrokken zijn bij celmetabolisme, proliferatie en groei. De glucose-opname wordt gestimuleerd en apoptose wordt geremd (35). Tumorprogressie is vaak gecorreleerd met mutaties die leiden tot over activatie van deze PI3K/AKT *pathway*. Hoge glutamaat spiegels kunnen ook leiden tot over activatie, en dus tot de ontwikkeling van kanker.

Een andere oncogene signaal *pathway* die geactiveerd kan worden door mGluRs is de cyclische adenosine monofosfaat (cAMP) *pathway* (figuur 6). De activatie van cAMP resulteert in de activatie van de eiwit kinase A (PKA) (36). PKA kan FLNa fosforyleren, wat de splitsing van FLNa door calpain en daarmee de nucleaire lokalisatie verhindert (37). Eerder onderzoek toonde aan dat in goedaardig prostaatweefsel FLNa voornamelijk gelokaliseerd is in de kern, en in metastaserende prostaatkanker voornamelijk in het cytoplasma (36). Bovendien is aangetoond dat de remming van PKA de invasieve kenmerken van de cel vermindert. Dit suggereert dat cytosolisch FLNa cel invasie en migratie stimuleert. Deze cAMP/PKA-route is een andere manier waarop PSMA bijdraagt aan de progressie van prostaatkanker.



Figuur 6. **Schematisch overzicht oncogene signaal *pathways* geactiveerd door mGluR.** NAAG wordt door PSMA omgezet in NAA en glutamaat. Glutamaat activeert de mGluR waardoor oncogene signaal pathways geactiveerd worden. (1) PI3K wordt geactiveerd en fosforyleert AKT. (2) cAMP wordt geactiveerd wat resulteert in de activatie van PKA.

PSMA-toepassingen

PSMA-immunohistochemie

Immunohistochemie (IHC) is een techniek op basis van microscopie om specifieke cellulaire componenten in cellen en weefsels zichtbaar te maken (38). Het wordt gebruikt voor diagnostische en onderzoeksdoeleinden. De toegenomen identificatie van pathologische moleculen heeft de toepassingsmogelijkheden van IHC uitgebreid.

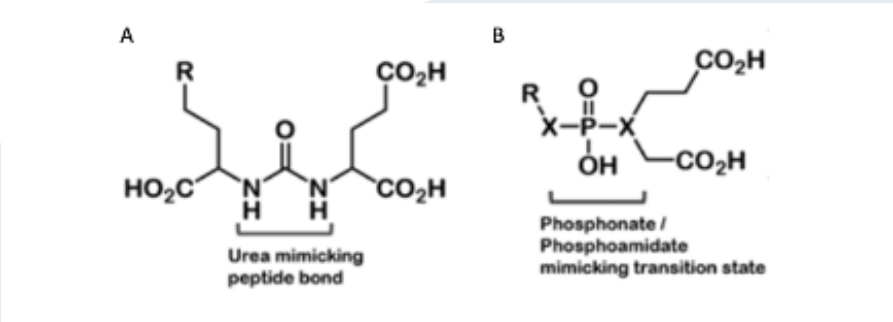
Er zijn verschillende manieren waarop IHC-kleuring kan worden uitgevoerd. De optimale procedure hangt af van het type weefsel, het antigeen en het doel van het onderzoek. De eerste stap is het verkregen weefsel in kleinere blokken te snijden die vervolgens worden gefixeerd, om cellulaire processen te beëindigen en degradatie te voorkomen (38-40). Dit wordt gewoonlijk gedaan door formalinefixatie en paraffine-embedding. Na de fixatie worden de blokken in dunne plakjes van 3-5 µm gesneden. Soms is antigeen retrieval nodig om de antigeendetectie te optimaliseren, hetgeen kan gebeuren door verhitting of door proteasen. Vervolgens kan een directe of indirecte detectiemethode worden gebruikt om het specifieke antigeen te visualiseren. De coupes kunnen worden geanalyseerd onder een microscoop of gescand en geüpload worden naar een database zoals Slide Score.

Er zijn verschillende antilichamen beschikbaar voor PSMA IHC kleuring. Het monoklonale muis anti-PSMA antilichaam (Kloon 3E6; DAKO, North America Inc., Carpinteria, CA, USA) wordt vaak gebruikt. Het op polymeer gebaseerde detectiesysteem EnVision FLEX, High pH wordt aanbevolen bij gebruik van dit antilichaam. Het monoklonale muis anti-PSMA-antilichaam dient als primair antilichaam en bindt aan PSMA in de met formaline gefixeerde paraffine-ingebedde sectie (38,39). Het secundaire antilichaam, dat aan het primaire antilichaam bindt, is gekoppeld aan het enzym mierikswortelperoxidase (HRP). Wanneer het substraat diaminobenzidine (DAB) wordt toegevoegd, wordt dit door HRP omgezet in een bruin neerslag. Deze bruine kleur vertegenwoordigt de plaats van PSMA-expressie.

PSMA PET/CT

Het eerste PSMA-specifieke beeldvormingsmiddel was het Indium-111 gelabelde PSMA-specifieke antilichaam 7E11-C5.3, ook bekend als [^{111}In]In-capromab (41). [^{111}In]In-capromab werd door de Food and Drug Agency (FDA) goedgekeurd als diagnostisch middel om prostaatkanker te stadiëren en te lokaliseren. Het werd ook gebruikt om lymfekliermetastasen in beeld te brengen, terwijl het er niet in slaagde botmetastasen op te sporen. Daarnaast heeft [^{111}In]In-capromab nog verscheidene andere nadelen. Door de lange halfwaardetijd van 67 uur wordt de patiënt blootgesteld aan een hoge stralingsdosis, en moet [^{111}In]In-capromab enkele dagen voor de beeldvorming worden geïnjecteerd (9). Bovendien bindt [^{111}In]In-capromab aan het intracellulaire domein van PSMA, waardoor de gevoeligheid en specificiteit van de scans beperkt zijn (41,42). Het gehumaniseerde monoklonale antilichaam J591 heeft een aantal van deze beperkingen overwonnen. J591 kan gelabeld worden met verschillende radionucliden, zoals Indium-131, Lutetium-177, Zirkonium-89, en Yttrium-90 en kan botmetastasen detecteren. Daarnaast heeft J591 affiniteit voor het extracellulaire domein van PSMA en dus een hogere gevoeligheid. Hoewel de antilichamen veelbelovende resultaten hebben opgeleverd, zijn er nog enkele beperkingen. Antilichamen hebben een trage doelherkenning en klaring (41). Bovendien kunnen hoge concentraties van de antilichamen optreden in neovasculatuur en in de darm, waardoor de interpretatie van de scans een uitdaging is (42).

Om de detectie van kanker te verbeteren, werden meer tracers ontwikkeld. De meest gebruikte tracer voor de beeldvorming van tumoren, 2-[^{18}F]fluorodeoxyglucose (2-[^{18}F]FDG), is niet optimaal voor de beeldvorming van prostaatkanker. Dit komt omdat prostaat adenocarcinomen een relatief lage glycolytische snelheid hebben en er een verschil is tussen de glycolytische activiteit van de primaire tumor en de lymfekliermetastasen (43,44). Daarom zijn er nieuwe kleine inhibitor moleculen ontwikkeld op basis van de eigenschappen van de actieve site van PSMA. Deze kleine



Figuur 7. **PSMA-inhibitors. (A) Motief op basis van ureum.** Bootst het natuurlijke ligand na, maar kan niet worden gehydrolyseerd. (B) Op fosfor gebaseerd motief. Bootst de overgangstoestand van de hydrolysatie reactie na. (10)

inhibitor moleculen hebben een verbeterde farmacokinetiek (41). Door hun laag moleculairgewicht kunnen zij snel worden geabsorbeerd en geklaard. Dit vermindert de stralingsdosis en vergemakkelijkt de beeldvormingsprocedure. De twee meest voorkomende bindingsmotieven voor PSMA-inhibitors zijn op fosfor gebaseerde en op ureum gebaseerde motieven (figuur 7) (10,45).

Momenteel is het meest gebruikte radioligand voor de PSMA PET/CT de op ureum gebaseerde inhibitor [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 (44). [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 heeft een hoge en specifieke detectiegraad voor primaire prostaattumoren, bot- en lymfekliermetastasen (46). Een beperking van de PSMA-11 inhibitor is dat deze niet gelabeld kan worden met radiometalen die geschikt zijn voor radiofarmaceutische therapie (RPT), en dus alleen gebruikt kan worden voor diagnostiek (44). Daarom is de variant PSMA-617 ontwikkeld, die Lutetium-177 en Actinium-225 kan binden voor respectievelijk *ß*- en *a*-bestraling. Een nadeel van de PSMA-617 inhibitor is de hoge, niet-PSMA-specifieke opname in speekselklieren (46,47). Dit kan verschillende bijwerkingen veroorzaken, zoals een droge mond en slikproblemen, en bovendien is het dosis-limiterend. De structuur van PSMA-617 wordt recent gebruikt om een andere PSMA-inhibitors te ontwikkelen, zoals het ^{18}F-gelabelde [^{18}F]PSMA-1007 en [^{18}F]F-DCFPyL (44). Met het oog op het grote gebruik van de PET/CT is de grootschalige cyclotron-gebaseerde productie van Fluor-18 door radiosynthese een groot voordeel vergeleken met de beperkte generator-gebaseerde productie van Gallium-68 (44,48). Hoewel de PSMA PET/CT al een effectieve en veel gebruikte methode is voor de stadiëring van prostaatkanker en de detectie van (lokaal)recidief en metastasen, kan deze nog worden verbeterd door de ontwikkeling van nieuwe radio-gelabelde PSMA-inhibitors.

Toekomstperspectief

Naast diagnostiek is PSMA een geschikt doelwit voor therapieën. Klinische trials voor het gebruik van de PSMA-inhibitors als radiotherapie laten veelbelovende resultaten zien (47,49). Bovendien kan PSMA een doelwit zijn voor immunotherapie. Nieuwe therapieën zijn vooral nodig voor de momenteel onbehandelbare gemetastaseerde en androgeenresistente prostaatkanker.

Conclusie

In deze literatuurstudie is de functie van PSMA in benigne en maligne prostaatweefsel onderzocht. Hoewel PSMA gebruikt wordt als beeldvormingsdoelwit voor prostaatkanker, is de functie van PSMA in goedaardig weefsel en de reden van overexpressie van PSMA in kwaadaardig prostaatweefsel weinig onderzocht. Dit literatuuronderzoek heeft geleid tot de conclusie dat zowel de folaat hydrolase als de NAALADase activiteit van PSMA een functie hebben in goedaardig en kwaadaardig prostaatweefsel.

Take-home message

De functie van folaathydrolase en NAALADase in goedaardig prostaatweefsel is het voorzien van de prostaatvloeistof van folaat en glutamaat. Folaat en glutamaat worden beschikbaar voor cellulaire opname door het verwijderen van de *γ*-gekoppelde glutamaten uit gepolyglutameerd folaat en het omzetten van NAAG in NAA en glutamaat. Het is aangetoond dat spermatozoa zowel folaat- als glutamaatreceptoren bevatten. Folaat en glutamaat zijn nodig voor de synthese van nucleotiden, en stimuleren zo de celproliferatie, die nodig is tijdens de celdeling na de bevruchting.
PSMA heeft verschillende functies bij de ontwikkeling en/of progressie van prostaatkanker. De hoge expressie van de splice variant of posttranslationele proteolytische vorm van PSMA, PSM', in goedaardig prostaatweefsel kan leiden tot een tekort aan folaat. Folaat deficiëntie kan leiden tot de ontwikkeling van kanker door de misincorporatie van uracil in het DNA waardoor enkel- en dubbelstrengs DNA-breuken en afwijkingen in de DNA methylatie ontstaan. De overexpressie van PSMA in kwaadaardig prostaatweefsel geeft de cellen een hogere proliferatiesnelheid als gevolg van de overmatige beschikbaarheid van foliumzuur en glutamaat. Daarnaast heeft de NAALADase activiteit van PSMA nog een functie in prostaatkanker. De activering van mGluR door glutamaat kan verschillende oncogene *pathways* activeren, zoals de PI3K/AKT en cAMP/PKA *pathways*. De over activering van de PI3K/AKT-*pathway* leidt tot stimulering van de proliferatie en remming van apoptose, terwijl de over activering van de cAMP/PKA-route resulteert in stimulering van cel invasie en migratie.
Het is aangetoond dat PSMA geïnternaliseerd wordt via clathrin-afhankelijke endocytose. Hoewel de functie voor deze internalisatie onbekend blijft, kan dit suggereren dat er een ongeïdentificeerd ligand is voor PSMA. Dit ligand zou een groeifactor kunnen zijn en zo een rol kunnen spelen in de ontwikkeling en/of progressie van prostaatkanker. Eerst moet dit ligand voor PSMA geïdentificeerd worden om de functie van PSMA

internalisatie te begrijpen.
Het belang van dit onderzoek is om de cellulaire en moleculaire betrokkenheid van PSMA bij de ontwikkeling en progressie van prostaatkanker te begrijpen. Dit kan leiden tot de identificatie van nieuwe doelwitten voor nieuwe (combinatie) therapieën. Hoewel dit onderzoek de connectie tussen PSMA en de PI3K/AKT en cAMP/PKA *pathways* weergeeft, wordt verwacht dat er meer interacties betrokken zijn die nog ontdekt moeten worden. Aangezien oncogene *pathways* in het algemeen over geactiveerd zijn in kanker, is het belangrijk om niet alleen de over geactiveerde *pathways* aan te geven, maar ook de specifieke connectie met PSMA.

h.veerman@nki.nl ♦

Referenties

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. World J Oncol. 2019;10:63-89
2. Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies. In: Schatten H, editor. Cell & Molecular Biology of Prostate Cancer: Updates, Insights and New Frontiers [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2021 May 17]. p. 1–14. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-95693-0_1
3. Chung LWK, editor. Prostate Cancer: Biology, Genetics, and the New Therapeutics [Internet]. Humana Press; 2001 [cited 2021 May 2]. (Contemporary Cancer Research). Available from: https://www.springer.com/gp/book/9781592590094
4. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. Cancer Res. 1993;53:227-30
5. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, Horiguchi Y, Luo Y, Powell CT, et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Structure and Expression. 1998;1443:113-27
6. Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, O'Driscoll CM. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. Br J Pharmacol. 2016;173:3041-79
7. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ. Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2005;288:C975-81
8. Barinka C, Šácha P, Sklenář J, Man P, Bezouška K, Slusher BS, et al. Identification of the N-glycosylation sites on glutamate carboxypeptidase II necessary for proteolytic activity. Protein Sci. 2004;13:1627-35
9. Bařinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate Carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. Curr Med Chem. 2012;19:856-70
10. Wüstemann T, Haberkorn U, Babich J, Mier W. Targeting prostate cancer: Prostate-specific membrane antigen based diagnosis and therapy. Medicinal Research Reviews. 2019;39:40-69
11. Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, Bowie JU, Liu H, Heston W, et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. Mol Biol Cell. 2003;14:4835-45
12. Anilkumar G, Rajasekaran SA, Wang S, Hankinson O, Bander NH, Rajasekaran AK. Prostate-specific membrane antigen association with filamin A modulates its internalization and NAALADase activity. Cancer Res. 2003;63:2645-8
13. Ghosh A, Heston WDW. Understanding Prostate-Specific Membrane Antigen and Its Implication in Prostate Cancer. In: LaRochelle WJ, Shimkets RA, editors. The Oncogenomics Handbook [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2005 [cited 2021 Apr 26]. p. 597–615. (Cancer Drug Discovery and Development). Available from: https://doi.org/10.1385/1-59259-893-5:597
14. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. Front Oncol [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2021 Apr 28];8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307416/
15. Mlcochová P, Barinka C, Tykvart J, Sácha P, Konvalinka J. Prostate-specific membrane antigen and its truncated form PSM'. Prostate. 2009;69:471-9
16. Schmittgen TD, Teske S, Vessella RL, True LD, Zakrajsek BA. Expression of prostate specific membrane antigen and three alternatively spliced variants of PSMA in prostate cancer patients. International Journal of Cancer. 2003;107:323-9
17. Cao K-Y, Xu L, Zhang D-M, Zhang X-M, Zhang T, He X, et al. New alternatively spliced variant of prostate-specific membrane antigen PSM-E suppresses the proliferation, migration and

invasiveness of prostate cancer cells. Int J Oncol. 2012;40:1977-85
18. Loy CJ, Sim KS, Yong EL. Filamin-A fragment localizes to the nucleus to regulate androgen receptor and coactivator functions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:4562-7
19. Vaz S, Hadaschik B, Gabriel M, Herrmann K, Eiber M, Costa D. Influence of androgen deprivation therapy on PSMA expression and PSMA-ligand PET imaging of prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:9-15
20. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. Eur Urol. 2009;55:62-75
21. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. Nat Rev Cancer. 2001;1:34-45
22. Saraon P, Drabovich AP, Jarvi KA, Diamandis EP. Mechanisms of Androgen-Independent Prostate Cancer. EJIFCC. 2014;25:42-54
23. Bansal M, Singh N, Pal S, Dev I, Ansari KM. Chapter Three - Chemopreventive Role of Dietary Phytochemicals in Colorectal Cancer. In: Fishbein JC, Heilman JM, editors. Advances in Molecular Toxicology [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2021 Jun 12]. p. 69–121. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044464199100004X
24. Zempleni J, Suttie JW #1934#, Gregory JF, Stover PJ #1964#. Handbook of vitamins. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2015
25. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease. Cell Metab. 2017;25:27-42
26. Holm J, Hansen SI. Characterization of soluble folate receptors (folate binding proteins) in humans. Biological roles and clinical potentials in infection and malignancy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics. 2020;1868:140466
27. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid: PSMA Increases Folate Uptake and Proliferation. Prostate. 2010;70:305-16
28. Slusher BS, Rojas C, Coyle JT. Chapter 367 - Glutamate Carboxypeptidase II. In: Rawlings ND, Salvesen G, editors. Handbook of Proteolytic Enzymes (Third Edition) [Internet]. Academic Press; 2013 [cited 2021 Jun 14]. p. 1620–7. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123822192003689
29. Yelamanchi SD, Jayaram S, Thomas JK, Gundimeda S, Khan AA, Singhal A, et al. A pathway map of glutamate metabolism. J Cell Commun Signal. 2016;10:69-75
30. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. Glutamate Receptors. Neuroscience 2nd edition [Internet]. 2001 [cited 2021 Jun 17]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10802/
31. Hu JH, Yang N, Ma YH, Jiang J, Zhang JF, Fei J, et al. Identification of glutamate receptors and transporters in mouse and human sperm. J Androl. 2004;25:140-6
32. Storto M, Sallese M, Salvatore L, Poulet R, Condorelli DF, Dell'Albani P, et al. Expression of metabotropic glutamate receptors in the rat and human testis. J Endocrinol. 2001;170:71-8
33. Kaittanis C, Andreou C, Hieronymus H, Mao N, Foss CA, Eiber M, et al. Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors. J Exp Med. 2018;215:159-75
34. Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K–AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. Nat Rev Cancer. 2020;20:74-88
35. Alberts B. Molecular biology of the cell. Sixth edition. New York, NY: Garland Science, Taylor and Francis Group; 2015. 1 p
36. Bedolla RG, Wang Y, Asuncion A, Chamie K, Siddiqui S, Mudryj MM, et al. Nuclear vs cytoplasmic localization of Filamin A in prostate cancer: immunohistochemical correlation with metastases. Clin Cancer Res. 2009;15:788-96
37. Peverelli E, Giardino E, Vitali E, Treppiedi D, Lania AG, Mantovani G. Filamin A in somatostatin and dopamine receptor regulation in pituitary and the role of cAMP/PKA sependent phosphorylation. Horm Metab Res. 2014;46:845-53
38. Kim S-W, Roh J, Park C-S. Immunohistochemistry for pathologists: protocols, pitfalls, and tips. J Pathol Transl Med. 2016;50:411-8
39. Sjørup AH. Education Guide Immunohistochemical Staining Methods Sixth Edition. :218
40. O'Hurley G, Sjöstedt E, Rahman A, Li B, Kampf C, Pontén F, et al. Garbage in, garbage out: A critical evaluation of strategies used for validation of immunohistochemical biomarkers. Mol Oncol. 2014;8:783-98
41. Osborne JR, Akhtar NH, Vallabhajosula S, Anand A, Deh K, Tagawa ST. Prostate-specific membrane antigen-

based imaging. Urol Oncol. 2013;31:144-54
42. Han M, Partin AW. Current clinical applications of the 111In-capromab pendetide scan (ProstaScint® Scan, Cyt-356). Rev Urol. 2001;3:165-71
43. Pastorino S, Riondato M, Uccelli L, Giovacchini G, Giovannini E, Duce V, et al. Toward the discovery and development of PSMA targeted inhibitors for nuclear medicine applications. Curr Radiopharm. 2020;13:63-79
44. Will L, Sonni I, Kopka K, Kratochwil C, Giesel FL, Haberkorn U. Radiolabeled prostate-specific membrane antigen small-molecule inhibitors. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2017;61:168-80
45. Cimadamore A, Cheng M, Santoni M, Lopez-Beltran A, Battelli N, Massari F, et al. New Prostate Cancer Targets for Diagnosis, Imaging, and Therapy: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen. Front Oncol [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 24];8. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00653/full
46. Rupp NJ, Umbricht CA, Pizzuto DA, Lenggenhager D, Töpfer A, Müller J, et al. First clinicopathologic evidence of a non–PSMA-related uptake mechanism for 68Ga-PSMA-11 in salivary glands. J Nucl Med. 2019;60:1270-6
47. Tönnesmann R, Meyer PT, Eder M, Baranski A-C. [177Lu]Lu-PSMA-617 Salivary gland uptake characterized by quantitative in vitro autoradiography. Pharmaceuticals (Basel). 2019;12:18
48. Kuten J, Fahoum I, Savin Z, Shamni O, Gitstein G, Hershkovitz D, et al. Head-to-Head Comparison of 68Ga-PSMA-11 with 18F-PSMA-1007 PET/CT in staging prostate cancer using histopathology and immunohistochemical analysis as a reference standard. J Nucl Med. 2020;61:527-32
49. New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy. Clinical Cancer Research [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/1/9.long

Asystole following regadenoson injection for myocardial perfusion imaging

A.M.J. de Jong-Koene; L. Warmelink, BSc; E.T. te Beek, MD, PhD
Department of Nuclear Medicine, Reinier de Graaf Hospital, Delft, the Netherlands

Abstract
We present a patient who developed asystole immediately after intravenous injection of regadenoson. After cardiopulmonary resuscitation, she recovered without clinical sequelae. Subsequent myocardial perfusion imaging with dobutamine showed normal perfusion, wall motion and ejection fraction. Regadenoson has a low incidence of second- or third-degree AV-block and only a few isolated cases of systole have been published. The exact mechanism by which regadenoson might cause asystole is unclear. Postulated mechanisms include vagal stimulation caused by central A_{2A} receptor activation or by activation of A_{2A} receptors in sympathetic afferent nerves, and increased production of endogenous adenosine.

Case
An 80-year old female was referred for myocardial perfusion imaging because of progressive shortness of breath. Her medical history included hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease and resection of a myxoma from the left atrium. Prior to stress testing, a baseline ECG was recorded (figure 1), which demonstrated a normal sinus rhythm. Approximately 15 seconds after intravenous injection of 400 µg regadenoson, she suddenly became unresponsive, while the ECG showed asystole (figure 2). Cardiopulmonary resuscitation was started and after approximately 20 seconds she regained consciousness and was alert and oriented. Blood pressure was 176/81 mmHg at baseline and 140/75 mmHg immediately after the asystole. She did not experience any (worsening of) shortness of breath, chest pain, nausea, vomiting or other symptoms. Clinical monitoring at the coronary care unit and Holter ECG examination did not show any further signs of arrhythmia. Subsequently, myocardial perfusion imaging was performed with dobutamine as pharmacological stressor, without any complications. The perfusion images showed a normally sized left ventricle with normal perfusion, normal wall motion and normal ejection fraction.

Discussion
Regadenoson is a selective adenosine A_{2A} receptor agonist that increases coronary blood flow by >2.5-fold for a duration of 2-3 minutes and exhibits a tri-exponential decline in plasma concentration with a t½ of the initial phase of ±2-4 minutes, followed by an intermediate phase with a t½ of ±30 minutes (which coincides with loss of pharmacodynamic effect) and a terminal elimination phase with a t½ of ±2 hours (1,2). The selectivity of regadenoson for adenosine A_{2A} receptors suggests a low incidence of side effects such as flushing, shortness of breath, chest pain and transient AV block and arrhythmia, which are caused by effects at adenosine A_1 receptors (negative dromotropic, inotropic and chronotropic effects), A_{2B} receptors (bronchoconstriction and peripheral vasodilatation) and A_3 receptors (bronchoconstriction) (3,4). Phase II and III trials demonstrated that regadenoson is comparable (i.e. non-inferior) to adenosine in detecting perfusion defects, but better tolerated (5-7). Regadenoson received marketing authorization from the U.S. Food & Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) in 2008 and 2010, respectively.

In the phase III trials of regadenoson, no asystole or third-degree AV block was seen and second-degree AV block only occurred once. However, by study design, all patients were evaluated with an initial myocardial perfusion study with adenosine prior to randomization for a second imaging study with either regadenoson or adenosine and patients who developed high-degree atrioventricular block during the initial adenosine study were not eligible to be randomized, thereby introducing selection bias (6,7). Postmarketing evaluation of several large cohorts confirmed that regadenoson is safe and well tolerated (8,9), but a small number of isolated cases of severe bradycardia (10), advanced heart block (11,12) and asystole (13-18) have since been reported. A meta-analysis showed that the incidence of second- or third-degree AV-block after regadenoson

injection was 0.05%, significantly lower than adenosine at 5.21% (19). No cases of asystole after regadenoson injection were reported in any of the included studies, but case reports were excluded from the analysis. The exact mechanism by which regadenoson might cause asystole is unclear. Regadenoson has only weak action at A_1 receptors (>13-fold lower affinity than for A_{2A} receptors) and animal studies have shown that regadenoson does not prolong AV nodal conduction time (20). Postulated mechanisms include vagal stimulation caused by A_{2A} receptor activation in the hypothalamus, nucleus tractus solitarius or area postrema (Bezold-Jarisch reflex) or by activation of A_{2A} receptors in sympathetic afferent nerves, and increased production of endogenous adenosine (9,10,15,16,18,19,21). Administration of the nonselective adenosine receptor antagonist aminophylline may be administered to counteract adverse effects of regadenoson, similar to adenosine (21).

eriktebeek@gmail.com ♦

Figure 1. Baseline ECG.

Figure 2. Asystole approximately 15 seconds after regadenoson injection.

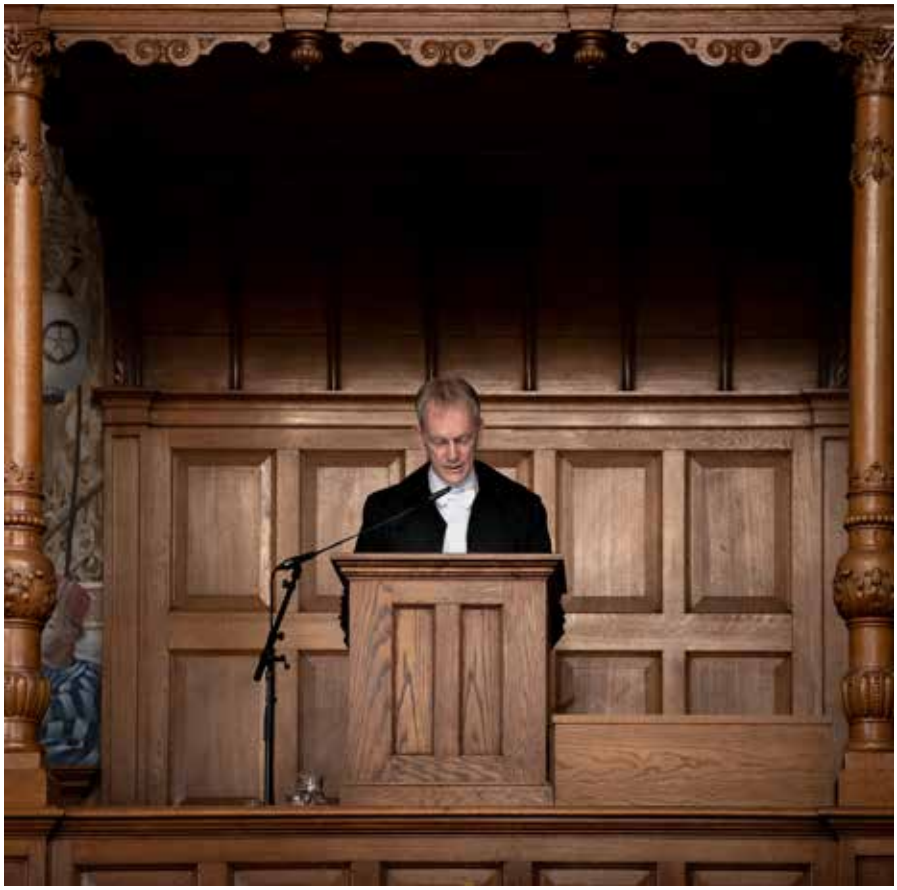
References

1. Garnock-Jones KP, Curran MP. Regadenoson. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10:65-71
2. Lieu HD, Shryock JC, Von Mering GO, Gordi T, Blackburn B, Olmsted AW, Belardinelli L, Kerensky RA. Regadenoson, a selective A2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans. J Nucl Cardiol. 2007;14:514-20
3. Zoghbi GJ, Iskandrian AE. Selective adenosine agonists and myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol. 2012;19:126-41
4. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art. Physiol Rev. 2018;98:1591-625
5. Hendel RC, Bateman TM, Cerqueira MD, Iskandrian AE, Leppo JA, Blackburn B, Mahmarian JJ. Initial clinical experience with regadenoson, a novel selective A2A agonist for pharmacologic stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol. 2005;46:2069-75
6. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, Lieu H, Mahmarian JJ, Olmsted A, Underwood SR, Vitola J, Wang W, on behalf of the ADVANCE MPI Investigators. Adenosine versus regadenoson comparative

evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. J Nucl Cardiol. 2007;14:645-58
7. Cerqueira MD, Nguyen P, Staehr P, Underwood SR, Iskandrian AE on behalf of the ADVANCE-MPI Trial Investigators. Effects of age, gender, obesity, and diabetes on the efficacy and safety of the selective A2A agonist regadenoson versus adenosine in myocardial perfusion imaging. Integrated ADVANCE-MPI trial results. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1:307-16
8. Kwon DH, Cerqueira MD, Young R, Houghtaling P, Lieber E, Menon V, Brunken RC, Jaber WA. Lessons from regadenoson and low-level treadmill/regadenoson myocardial perfusion imaging: Initial clinical experience in 1263 patients. J Nucl Cardiol. 2010;17:853-57
9. Brinkert M, Reyes E, Walker S, Latus K, Maenhout A, Mizumoto R, Nkomo C, Standbridge K, Wechalekar K, Underwood SR. Regadenoson in Europe: first-year experience of regadenoson stress combined with submaximal exercise in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:511-21
10. Underwood SR, Latus KA, Reyes E, Standbridge K, Walker S, Wechalekar K. Regadenoson-induced bradycardia and hypotension: Possible mechanism and antidote. J Nucl Cardiol. 2014;21:1040
11. Agarwal V, DePuey EG. Advanced heart block and unresponsiveness after regadenoson administration during myocardial SPECT study. Int J Cardiol. 2014;176:e49-e51
12. Pandit A, Unzek Freiman S. Complete heart block associated with regadenoson: a real side effect. J Nucl Cardiol. 2012;19:1236-9
13. Grady EC, Barron JT, Wagner RH. Development of asystole requiring cardiac resuscitation after the administration of regadenoson in a patient with pulmonary fibrosis receiving n-acetylcysteine. J Nucl Cardiol. 2011;18:521-5
14. Kureshi F, Abdallah MS, Bateman TM. Regadenoson-induced complete heart block and asystole: A real possibility nuclear laboratories should be aware of. J Nucl Cardiol. 2017;24:2019-24
15. Rosenblatt J, Mooney D, Dunn T, Cohen M. Asystole following regadenoson infusion in stable outpatients. J Nucl Cardiol. 2014;21:862-8
16. Derbas LA, Thomas GS, Medina CA, Abdel-karim ARA, Saeed IM, Bateman TM. Severe bradycardia and asystole following regadenoson in pharmacological myocardial perfusion imaging. Cases and treatment recommendations. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12:1288-90
17. Mustehsan MH, Gandhi H, Hasani A, Rashid SMI, Goldberg Y. Regadenoson-induced asystole and ischemic EKG changes in the setting of underlying coronary disease. J Nucl Cardiol. 2020;27:698-701
18. Asif T, Chuy KL, Malhotra S. Asystole following regadenoson administration: review of literature, risk factors and management. J Nucl Cardiol. 2021;28:2046-55
19. Andrikopoulou E, Morgan CJ, Brice L, Bajaj NS, Doppalapudi H, Iskandrian AE, Hage FG. Incidence of atrioventricular block with vasodilator stress SPECT: a meta-analysis. J Nucl Cardiol. 2019;26:616-28
20. Gao Z, Li Z, Baker SP, Lasley RD, Meyer S, Elzein E, Palle V, Zablocki JA, Blackburn B, Belardinelli L. Novel short-acting A2A adenosine receptor agonists for coronary vasodilatation: inverse relationship between affinity and duration of action of A2A agonists. J Pharmacol Exp Ther. 2001;298:209-18
21. Andrikopoulou E, Hage FG. Adverse effects associated with regadenoson myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol. 2018;25:1724-31

Pas als je kijkt, kun je het zien

E.F.J. de Vries



Rede uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar 'Translationele Moleculaire Beelvorming, in het bijzonder met PET' aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 9 november 2021

Leden van het College van Bestuur, zeer geachte aanwezigen,

Pas als je kijkt, kun je het zien…. Ik heb deze parafrasering van Johan Cruijff als titel voor mijn oratie gekozen, niet als verwijzing naar mijn verleden als voetbalscheidsrechter, maar omdat het een goede weergave is van de essentie van mijn vakgebied: de translationele moleculaire beeldvorming. Stelt u zich eens voor dat u ruim 100 jaar geleden arts was en wilde zien wat er zich in het lichaam van uw patiënt afspeelde. U had dan niet veel andere mogelijkheden dan te snijden en met uw eigen ogen te kijken. Met de introductie van beeldvormende technieken veranderde dit. Scans zijn de nieuwe ogen van de arts geworden. Aanvankelijk waren deze scans vooral geschikt om de structuren van de weefsels af te beelden, maar tegenwoordig kunnen we met zogenaamde moleculaire beeldvormende technieken ook kijken naar de functie van organen, maar… *Pas als je kijkt, kun je het zien*.

PET

Binnen mijn leerstoel zal mijn aandacht vooral uitgaan naar moleculaire beeldvorming met Positron Emissie Tomografie, ook wel een PET-scan genoemd. Sinds mijn aantreden in het UMCG 25 jaar geleden, heeft PET een enorme ontwikkeling doorgemaakt en ik ben ervan overtuigd dat dit nog maar het topje van de ijsberg is. In de komende 20 minuten, zal ik u beschrijven wat er allemaal komt kijken bij de ontwikkeling van een nieuw type PET-scan en illustreren hoe PET kan bijdrage aan het onderzoek naar nieuwe medicijnen.

Bij het maken van een PET-scan gebruiken we een speurstof, ook wel een tracer genoemd. Deze tracer bestaat uit een deel dat specifiek bindt aan een bepaald aangrijpingspunt in het lichaam. Dit kan bijvoorbeeld een receptor, of een enzym zijn. Het andere deel van de tracer bestaat uit een radioactief atoom, dat een signaal uitzendt dat buiten het lichaam door een speciale camera kan worden gemeten en omgezet in 3-dimensionale beelden. PET-tracers bepalen zo welke processen in het lichaam worden afgebeeld en zijn daardoor de moderne ogen van de arts geworden. Door met een PET-scan in het lichaam te kijken, kan de arts dus zien wat er met de patiënt aan de hand is, maar... *Pas als je kijkt, kun je het zien*.

Besluitvorming

Doordat personeel en financiële middelen in de zorg steeds meer onder druk komen te staan, zal het maken van keuzes steeds belangrijker worden. Artsen zullen zich in de toekomst waarschijnlijk vaker moeten

afvragen of het wel zinvol is om een dure behandeling – met mogelijk vervelende bijwerkingen – te geven aan een patiënt. Zo'n lastige keuze zou natuurlijk veel makkelijker zijn als we vooraf kunnen voorspellen of de patiënt ook daadwerkelijk baat heeft bij de behandeling. Dit is nu precies waar PET een rol zou kunnen spelen. Immers, als we met een PET-scan kunnen vaststellen dat het aangrijpingspunt voor een bepaald medicijn ***niet*** aanwezig is, kunnen we met meer vertrouwen voorspellen dat de patiënt ***geen*** baat zal hebben bij de behandeling.

Ik zal dit proberen te illustreren met een voorbeeld uit ons eigen onderzoek. De oestrogeenreceptor is een belangrijk aangrijpingspunt voor medicijnen tegen borstkanker. In het UMCG hebben we als eerste in Nederland een PET-tracer geïntroduceerd, waarmee we kunnen vaststellen of deze receptoren in de tumoren aanwezig zijn. In ons onderzoek, hebben we met deze tracer een PET scan gemaakt bij een groep patiënten, waarvan de ziekte niet goed beoordeeld kon worden met de standaard diagnostiek. De uitslag van de PET-scan bleek echter grote impact te hebben, want bij bijna de helft van de patiënten werd de voorgenomen behandeling gewijzigd op basis van deze scan (1,2).
Een ander groot voordeel van de PET-scan is dat we niet alleen kijken naar één enkele tumormetastase, zoals met een biopt, maar naar het hele lichaam. Hierdoor zien we regelmatig scans van patiënten, waarbij het aangrijpingspunt voor een medicijn maar in een deel van de uitzaaiingen aanwezig is. Dit betekent dat het medicijn slechts effectief kan zijn in een deel van de uitzaaiingen en kan dus verklaren waarom sommige patiënten onvoldoende reageren op een behandeling. Kortom … *Als je naar het hele lichaam kijkt, kun je meer zien.*

De ontwikkeling van nieuwe PET-tracers

Met PET kunnen we theoretisch ieder aangrijpingspunt in het lichaam afbeelden, mits er een geschikte tracer is. Helaas zijn voor veel aangrijpingspunten van dure medicijnen nog geen PET-tracers beschikbaar en dus zullen we deze nog moeten ontwikkelen. Een PET-tracer wordt beschouwd als een geneesmiddel en dus zullen wij bij de ontwikkeling van een nieuwe PET-tracer dezelfde stappen moeten doorlopen, als bij de ontwikkeling van een medicijn.

Tracer selectie

Natuurlijk zullen we eerst moeten bepalen wat we precies met een PET scan willen meten. Dit betekent dat relevante problemen uit de kliniek vertaald moeten worden naar een geschikt aangrijpingspunt voor de nieuwe PET-tracer. Dit zal alleen lukken als er goed overleg is tussen behandelend artsen en onderzoekers die nieuwe tracers ontwikkelen. Verwachtingenmanagement is daarbij essentieel, want de ontwikkeling van een nieuwe PET-tracer is nu eenmaal een langdurig proces.

Als duidelijk is wat we willen meten, zullen we moeten bepalen hoe we dit gaan meten. Dit betekent dat we een stof moeten vinden die selectief bindt aan het biologische molecuul, waarvan we een PET-scan willen maken. Bij de ontwikkeling van medicijnen door de farmaceutische industrie worden meestal duizenden stoffen getest, waaruit uiteindelijk enkele veelbelovende stoffen worden geselecteerd om verder te testen. Onderzoekers die een PET-tracer willen ontwikkelen hebben deze mogelijkheid meestal niet. Wij kunnen vaak maar een paar stoffen testen. Deze stoffen selecteren we op basis van literatuuronderzoek, of zijn afgeleid van bestaande medicijnen. Een goed medicijn is echter meestal geen goede PET-tracer. Medicijnen worden bij voorkeur als pil toegediend, terwijl tracers in een ader worden geïnjecteerd. Bij medicijnen draait het om het therapeutisch effect, terwijl tracers juist geen fysiologisch effecten mogen vertonen. Medicijnen moeten lang in het bloed blijven circuleren, zodat de patiënt minder vaak een pil hoeft te slikken, terwijl een tracer zo snel mogelijk uit het bloed moeten verdwijnen. Bij een PET-tracer gaat het namelijk vooral om het contrast tussen het specifieke signaal afkomstig van het aangrijpingspunt en het achtergrondsignaal. Kortom, de ideale eigenschappen van een medicijn verschillen fundamenteel van die van een PET-tracer. Om een medicijn om te bouwen naar een PET-tracer, zullen we de chemische structuur dus flink moeten aanpassen. Als een alternatieve benadering zou ik graag samen met de farmaceutische industrie op zoek gaan naar stoffen die zijn afgevallen in het geneesmiddelonderzoek. Stoffen die niet geschikt zijn als medicijn, vanwege bijvoorbeeld een te snelle klaring uit het bloed, zouden juist hele goede PET-tracers kunnen zijn. Een goede samenwerking tussen industrie en universiteit zou dus kunnen helpen bij het identificeren van potentiële nieuwe PET-tracers. Zo'n samenwerking zou ook van belang kunnen zijn voor de industrie, want de nieuwe PET-tracer zou weer van toegevoegde waarde kunnen zijn voor het geneesmiddelenonderzoek van de industrie. Ik zal hier aan het eind van mijn verhaal op terugkomen.

Radiochemie

Als een geschikte stof is geïdentificeerd, zal vervolgens een radioactief atoom in de tracer moeten worden ingebouwd. De meest gebruikte radioactieve atomen voor PET leven maar heel kort, meestal maar enkele minuten tot enkele uren. Dit betekent dat we voor de synthese van een PET-tracer uitsluitend zeer

snelle chemisch reacties kunnen gebruiken. Bovendien moeten we het productieproces kunnen automatiseren om het personeel te beschermen tegen de radioactieve straling. Hierdoor is het spectrum aan chemische reacties dat ons als radiochemici ter beschikking staat zeer beperkt, met als gevolg dat vele potentiële tracers niet gesynthetiseerd kunnen worden. In de laatste jaren zien we wel enige ontwikkelingen op dit gebied, maar toch is er nog een grote behoefte aan fundamenteel onderzoek naar nieuwe chemische reacties, die geschikt zijn voor de synthese van PET-tracers. Binnen de Rijksuniversiteit Groningen zijn er onderzoeksgroepen op het gebied van de organische chemie, die behoren tot de wereldtop. Door gebruik te maken van deze expertise, verwacht ik dat we echt het verschil kunnen maken. Daarbij zullen we wel rekening moeten houden met verschillen tussen organische chemie en radiochemie. De nieuwe chemische reacties moeten niet alleen kunnen worden uitgevoerd in een organisch chemisch laboratorium, maar ook kunnen worden geautomatiseerd in een productiefaciliteit van een ziekenhuis. Voor zeer snelle reacties zijn vaak zeer reactieve chemicaliën nodig. Deze zijn meestal zeer gevoelig voor vocht of zuurstof uit de lucht, zijn lastig te hanteren in een productiefaciliteit, of zijn niet compatibel met de kunststof slangen en kleppen van syntheseapparaten. Kortom, organisch chemici en radiochemici zullen al in een vroeg stadium moeten samenwerken om te voorkomen dat nieuwe reacties worden ontwikkeld, die in de praktijk niet toepasbaar zijn, want ... *Pas als je samen kijkt, kun je het hele probleem zien.*

GMP

Voor toepassing van nieuwe PET-tracers in mensen moet de productie uitgevoerd worden volgens strikte farmaceutische richtlijnen, de zogenaamde GMP-richtlijnen. Deze GMP-richtlijnen beogen de betrouwbaarheid van het productieproces en de veiligheid van de patiënt te waarborgen. De introductie van GMP-richtlijnen voor de productie van PET-tracers heeft veel goede dingen gebracht, maar is ontegenzeggelijk ook gepaard gegaan met een enorme toename van administratieve procedures. Ter illustratie, vóór de introductie van GMP-richtlijnen in het UMCG, ongeveer 10 jaar geleden, werd het hele productieproces van een PET-tracer uitgevoerd door 1 analist, die daarbij een invulformulier van 1 pagina gebruikte. Inmiddels zijn er bij hetzelfde proces 4 analisten betrokken en is het invulformulier gegroeid tot een document van 19 pagina's. De implementatie van GMP-richtlijnen heeft dus ook geleid tot een hoge papieren muur, die vooral lijkt te dienen als effectieve verdediging tegen lastige vragen van inspecteurs. Dit effect is overigens niet uniek voor GMP, maar zien we ook op andere plaatsen, niet alleen in de zorg, maar in de hele maatschappij.

Terugkijkend op de afgelopen tien jaar moeten we toch ook constateren dat de introductie van GMP in het UMCG niet aantoonbaar heeft geleid tot een hogere betrouwbaarheid van de productie van PET-tracers. Een verklaring hiervoor is dat professionals, die vooral bezig zijn met het invullen van documenten, minder tijd hebben om te kijken naar het productieproces zelf. Dit kan tot gevolg hebben dat afwijkingen niet meer vroegtijdig worden geconstateerd, waardoor de productie mislukt, scans moeten worden geannuleerd en de behandeling van patiënten moet worden uitgesteld. Om dit te voorkomen, zouden we weer terug moeten naar de basis: professionals moeten zich weer kunnen richten op de taken waarvoor ze zijn opgeleid. Om dit te bereiken wil ik pleiten voor de invoering van ***bewijs-gestuurde bureaucratie***. Daarmee bedoel ik een beperking van de administratieve last tot uitsluitend die documenten en procedures, die in de dagelijkse praktijk bewezen nuttig en noodzakelijk zijn. Hopelijk zal dit dan leiden tot *meer zorg door minder papier.*

Preklinische evaluatie

Zodra de synthese van een PET-tracer gereed is, kan de preklinische evaluatiefase beginnen. In deze fase zal de tracer eerst op het lab in cellen worden getest en later in kleine proefdieren, meestal muizen of ratten. Gelet op het maatschappelijke sentiment ten aanzien van het gebruik van proefdieren, zullen ook wetenschappers de noodzaak van dierstudies steeds kritischer moeten beoordelen en waar mogelijk overstappen op alternatieven. Bij de evaluatie van nieuwe PET-tracers zijn goede alternatieven echter nog niet beschikbaar. Experimenten in cellen kunnen worden gebruikt voor een eerste evaluatie van tracers, maar zijn niet in staat om het gedrag van de nieuwe tracer in het lichaam te voorspellen. Om een betere voorspelling te kunnen maken, zullen we de opzet van cel-experimenten fundamenteel moeten wijzigen. In plaats van experimenten te doen met een platte, 2-dimensionale laag cellen, zouden we cellen in 3 dimensies kunnen laten groeien tot een soort mini-orgaantje, een zogenaamde organoïde. Een andere interessante ontwikkeling is de orgaan-op-een-chip technologie. Hierbij worden de celstructuren en functionele eigenschappen van een orgaan op een kleine chip nagebootst. De chips zijn ook voorzien van kleine vloeistofkanaaltjes, waarmee de bloedsomloop kan worden geïmiteerd. Zo kan de blootstelling van de cellen aan een bepaalde stof over de tijd worden

gevarieerd. Of deze alternatieve systemen daadwerkelijk geschikt zijn voor de evaluatie van PET-tracers zal echter nog moeten blijken. Het is onwaarschijnlijk dat dierstudies volledig door deze systemen kunnen worden vervangen. Voor het maken van een inschatting van de farmacokinetiek, distributie, stalingsbelasting of toxiciteit van de tracer zijn dierstudies nog altijd onvermijdelijk. Ook zullen dierstudies nodig zijn om vast te stellen of we met de tracer veranderingen ten gevolge van bijvoorbeeld het ziekteproces of behandeling kunnen detecteren.

GronSAI

In het UMCG zal binnenkort een nieuwe faciliteit voor beeldvorming bij kleine proefdieren worden geopend, de *'Groningen Small Animal Imaging'* faciliteit, oftewel GronSAI. In GronSAI, hebben we diverse geavanceerde beeldvormende technieken, zoals PET, MRI, CT en optische beeldvorming, samengebracht, inclusief de benodigde expertise. Zo kunnen we onderzoekers beter helpen met het kiezen van de meest geschikte scan voor een specifieke onderzoeksvraag. Ook kunnen we makkelijker verschillende type scans combineren. Eind dit jaar zal ook een nieuwe PET-MRI camera worden geïnstalleerd, waarmee we gelijktijdig een MRI-scan en een PET-scan kunnen maken. Door gelijktijdig verschillende processen in het lichaam te onderzoeken, kunnen we meer inzicht krijgen in de interacties tussen biologische processen in het lichaam. GronSAI is ook zeer geschikt om scans te combineren met gedragsexperimenten. Zo kunnen we dus ook het verband tussen biologische processen in het lichaam en het gedrag of ziektesymptomen beter kunnen onderzoeken. Hierdoor kunnen we een nog completer beeld van ziekteprocessen krijgen, en dit alles met minder proefdieren. Bovendien kunnen de resultaten uit dit preklinisch onderzoek eenvoudig vertaald worden naar ziekteprocessen in patiënten, omdat de scans die we van proefdieren maken exact hetzelfde zijn als de scans die we in de kliniek van patiënten maken.

Klinische evaluatie

Na afronding van de dierstudies, zal een nieuwe tracer in gezonde vrijwilligers en patiënten moeten worden getest. Hierbij zullen we eerst moeten onderzoeken of de nieuwe PET-tracer ook bij mensen het gewenste biologische proces goed in beeld brengt. In deze fase, zullen vaak zeer uitgebreide scans worden gemaakt. Deze scans zijn als het ware een film van het gedrag van de tracer in het lichaam. Uit deze film kan het gewenste signaal worden ontrafeld en gecorrigeerd voor allerlei storende factoren. Het maken van zo'n film is echter zeer arbeidsintensief en belastend voor de patiënt. Zo'n scan wordt daarom eigenlijk alleen gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Voor de reguliere patiëntenzorg is het gewenst om een korte scan te maken. We maken dan geen film, maar een foto. Deze foto kan echter niet worden gecorrigeerd voor storende factoren, zoals doorbloeding of metabolisme. Om de foto juist te kunnen beoordelen, zullen we dus voor alle nieuwe tracers moeten bewijzen dat de meting op basis van de foto overeenkomt met die van de film. Dit zullen we niet alleen moeten onderzoeken in gezonde vrijwilligers, maar ook in patiënten, want ook storende invloeden van het ziekteproces zelf en effecten van geneesmiddelen moeten worden uitgesloten. Tenslotte zullen we samen met de clinici moeten vaststellen wat de toegevoegde waarde van de scan voor de kliniek is, want … *Pas als je kijkt, kun je dat zien.*

Geneesmiddelonderzoek

Naast het ontwikkelen van nieuwe PET-tracers, zal ik mij binnen mijn leerstoel ook gaan bezig houden met het gebruik van PET ter ondersteuning van het translationeel onderzoek naar ziekteprocessen of nieuwe geneesmiddelen. Als coördinator contractresearch binnen het Medical Imaging Center heb ik de afgelopen jaren gemerkt dat steeds meer farmaceutische bedrijven de toegevoegde waarde van PET voor het geneesmiddelonderzoek inzien. Ook weten steeds meer farmaceutische bedrijven de weg naar Groningen te vinden. Met een PET-scan kan immers belangrijke informatie over een medicijn worden verkregen, zoals kinetiek en dosering. In het algemeen zal een medicijn pas een therapeutisch effect laten zien, als ten minste een bepaald percentage van de aangrijpingspunten in het lichaam door het medicijn is bezet. De bezettingsgraad van het medicijn kunnen we goed meten met PET, door een scan vóór toediening van het medicijn te maken en deze te vergelijken met een scan gemaakt na toediening. Door dit voor meerdere doses te doen, kan de optimale dosering worden bepaald. Voor dit soort studies is maar een klein aantal gezonde vrijwilligers of patiënten nodig, vaak maar een stuk of 10. Toch leveren deze studies informatie op die cruciaal is voor de besluitvorming over het medicijn en het ontwerp van hele grote en dure klinische studies, maar... *Pas als je kijkt, kun je dat zien.*

In de laatste jaren wordt PET ook steeds vaker ingezet om te bepalen welke patiënten kunnen deelnemen aan een klinische studie. Bij onderzoek naar nieuwe medicijnen tegen de ziekte van Alzheimer, bijvoorbeeld, wordt bij de selectie van patiënten steeds vaker een PET-scan gemaakt om te bepalen of patiënten daadwerkelijk de kenmerkende eiwit-ophoping in de hersenen vertonen. Farmaceutische bedrijven investeren in deze PET-scans, omdat verschillende studies hebben laten

zien dat 12 tot 23% van de patiënten met een klinische diagnose Alzheimer bij autopsie toch geen specifieke kenmerken van Alzheimer vertonen en dus waarschijnlijk een verkeerde diagnose hebben gekregen. Door deze patiënten uit te sluiten van deelname aan een klinische studie, zal de kans groter worden dat zo'n dure studie tot het gewenste resultaat leidt.

Ten slotte wordt PET ook steeds vaker ingezet om de effectiviteit van nieuwe medicijnen vast te stellen. Met PET kunnen we rechtstreeks een relevante klinische parameter meten, waardoor vaak al in een vroeg stadium van de behandeling een effect kan worden gevonden. Denk bijvoorbeeld aan de FDG PET scan, waarmee we vaak al een verstoring van de energiehuishouding van tumoren kunnen zien, voordat de tumoren kleiner worden. Ook is PET over het algemeen minder gevoelig voor allerlei externe factoren dan bijvoorbeeld klinische symptomen. Een recent voorbeeld hiervan is het onderzoek naar het nieuwe Alzheimer medicijn Aducanumab. Hierbij werd een PET-scan gebruikt om een effect van het medicijn op de eiwit-ophoping in de hersenen van patiënten te meten. Ondanks het feit dat het klinische effect van het medicijn niet overtuigend kon worden aangetoond, heeft de Amerikaanse toezichthouder, de FDA, toch besloten een voorlopige goedkeuring voor dit medicijn af te geven op basis van de positieve resultaten van de PET-scans. Hoewel het besluit vrij controversieel is, laat dit voorbeeld toch duidelijk de kracht van PET zien.

Ten slotte

Ik hoop u ervan overtuigd te hebben, dat de PET-scan niet alleen een belangrijke rol speelt bij diagnose en follow-up van patiënten, maar mogelijk ook bij de efficiënte inzet van dure geneesmiddelen en bij geneesmiddelonderzoek. PET heeft

in de afgelopen jaren een grote ontwikkeling doorgemaakt, niet alleen door nieuwe tracers, maar ook omdat er nieuwe PET-camera's beschikbaar zijn gekomen, waarmee we steeds nauwkeuriger en gevoeliger kunnen meten. Het UMCG heeft hierin vaak een voortrekkersrol gehad, zoals met de installatie van de eerste digitale PET-camera wereldwijd, en de onlangs geïnstalleerde total-body PET camera. Met deze nieuwe camera's kunnen we nu dingen meten die eerder niet mogelijk waren. Hoogleraar Glaudemans zal hier straks ongetwijfeld dieper op ingaan. Toch moeten we niet vergeten dat het de PET-tracers zijn die bepalen naar welk processen in het lichaam we kunnen kijken en daarmee vormen de tracers dus de ogen van de arts. De PET-camera daarentegen fungeert als de bril van de arts; de bril die bepaalt hoe scherp we kunnen zien. Om de mogelijkheden van PET in de toekomst te kunnen verwezenlijken, zullen er dus niet alleen goede camera's nodig zijn, maar zullen we vooral veel nieuwe tracers moeten ontwikkelen. Deze uitdaging kan alleen slagen, als we de expertise uit vele disciplines kunnen bundelen en samen kunnen werken aan het ontwikkelen van efficiënte methoden, waarmee we gericht in het lichaam van de patiënt kunnen kijken, want … *Pas als je kijkt, kun je het zien*.

Ik heb gezegd.

e.f.j.de.vries@umcg.nl ♦

Referenties

1. van Kruchten M, Glaudemans AWJM, de Vries EFJ, Beets-Tan RG, Schröder CP, Dierckx RAJO, de Vries EGE, Hospers GAP. PET imaging of estrogen receptors as a diagnostic tool for breast cancer patients presenting with a clinical dilemma. J Nucl Med. 2012;53(2):182-90
2. Boers J, Loudini N, Brunsch CL, Koza SA, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Hospers GAP, Schröder CP. Value of 18F-FES PET in Solving Clinical Dilemmas in Breast Cancer Patients: A Retrospective Study. J Nucl Med. 2021;62(9):1214-20

Van beeldvorming naar besluitvorming

A.W.J.M. Glaudemans

Rede uitgesproken bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar 'Multimodale beeldvorming van infecties en inflammatoire ziekten' aan de Rijksuniversiteit Groningen op dinsdag 9 november 2021

Leden van het College van Bestuur, zeer geachte aanwezigen,

In 2004 nam ik een rigoureus besluit. Van jongs af aan wilde ik chirurg worden en had dat ook iedereen verteld. Maar in dat jaar besloot ik de opleiding algemene heelkunde en een promotietraject in het Radboud ziekenhuis in Nijmegen de rug toe te keren. Ik sloeg een totaal andere, veel minder bekende weg in: de opleiding nucleaire geneeskunde. Toen ik dat thuis vertelde, was de eerste vraag: wat word je dan? Het antwoord 'nucleair geneeskundige' was niet geheel bevredigend. Het is voor niet-medici een onbekend vak. Maar het specialisme is ook een wat kleinere speler binnen de medische wereld. De beeldvorming – in de betekenis van imago – over de nucleaire geneeskunde was in die tijd niet alleen maar positief.

Inmiddels is er – nu zo'n 15 jaar later – veel veranderd. Wij – de nucleaire geneeskundigen en tegenwoordig ook de nucleair radiologen – staan midden in het medische veld. We helpen mee in het bepalen van de oorsprong en van het stadium van de ziekte, en we spelen een grote rol in de individuele behandeling. De radionuclidentherapie is sterk groeiende, we verrichten innovatief onderzoek met nieuwe camerasystemen en nieuwe tracers, en de opleiding is volledig vernieuwd.

Ik ga u de komende 20 minuten meenemen in ten eerste de bepalende rol van de nucleaire *beeldvorming* in de kliniek bij de *besluitvorming* voor de patiënt, ten tweede in de zoektocht naar betere beeldvorming bij infectieziekten, en ten derde naar de verschillen en toekomstplannen binnen de nucleaire geneeskunde op lokaal, regionaal, nationaal en Europees niveau.

Laten we beginnen met de rol van de nucleaire beeldvorming in de kliniek. Hoogleraar Erik de Vries heeft u in zijn rede uitgelegd wat een tracer is, wat een PET scan is, en hoe tracers ontwikkeld en gevalideerd worden voor gebruik in de patiënt. In het laatste decennium heeft de nucleaire beeldvorming een grote sprong voorwaarts gemaakt.

Er vond een verschuiving plaats van de conventionele nucleaire beeldvorming, de SPECT, naar PET. Het aantal PET/CT scans is enorm gegroeid met ongeveer 10% per jaar. In absolute getallen: van 4000 scans per jaar in 2014 in het UMCG, naar 9000 scans in 2020. Dat is meer dan een verdubbeling van het aantal scans!

Ook het aantal specifieke tracers dat in de kliniek gebruikt wordt neemt alsmaar toe. Nog altijd is

FDG, oftewel radioactief suiker, de meest gebruikte tracer. De meeste tumoren en de meeste infecties hebben suiker nodig om te groeien en met de FDG-PET zijn dus gebieden met tumoren of infecties goed op te sporen. Deze techniek wordt dagelijks en wereldwijd gebruikt en heeft zijn absolute meerwaarde bewezen voor veel indicaties. Maar we zijn nu steeds meer op zoek naar meer specifiekere speurstoffen, voor specifieke indicaties, en voor tijdens een bepaald tijdstip in de ziekte. Met als doel een nog snellere *beeldvorming* en een nog betere *besluitvorming*. Veel van deze tracers zijn nog niet commercieel beschikbaar. Maar in het UMCG kunnen we gelukkig dagelijks meerdere soorten tracers zelf ontwikkelen en produceren.

Ook onze rol als *beeldvormende* specialist binnen het klinische proces is groeiende. Dat is te zien aan het duidelijk toenemend aantal multidisciplinaire overleggen waaraan we deelnemen en waarbij we doorslaggevende input leveren in de *besluitvorming*. Er is een duidelijke behoefte vanuit de kliniek aan een beeldvormende expert per indicatie. Het moge duidelijk zijn dat de PET beeldvorming een hoge vlucht heeft genomen, steeds belangrijker wordt en centraal staat in de kliniek.

Maar wat betekent dit voor de patiënt, zult u zich wellicht afvragen? Van oudsher worden onze technieken gebruikt voor het bepalen van het stadium van de ziekte. Maar wat als de diagnose nog niet bekend is, of als we willen weten hoe een tumor zich in de omgeving gedraagt? Dan komen we op het gebied van de meer specifieke tracers. We kunnen daarmee kijken naar specifieke tumorcellen, naar metabolisme, naar necrose, naar ontsteking, naar doorbloeding, naar zuurstofgebrek, naar bloedvatvorming, naar receptorstatus en receptorbezetting. De mogelijkheden zijn legio, en dat betekent maatwerk, per ziekte, per patiënt.

Met deze uitgebreide mogelijkheden beïnvloedt de beeldvorming het proces rondom een patiënt op vele manieren. Denk bijvoorbeeld aan het zoeken van een geschikte locatie voor een gerichte biopsie of voor de drainage van een abces. Denk aan een oncologisch chirurg, die met behulp van beeldvorming exact kan bepalen hoe uitgebreid zijn of haar operatie moet zijn. Of een trauma- of orthopedisch chirurg, die bij een fractuur-gerelateerde infectie van te voren moet inschatten hoeveel zij of hij moet weghalen en of osteosynthesemateriaal wel of niet kan blijven zitten. Eigenlijk te veel mogelijkheden om op te noemen. Illustrerend hierbij is dat we in februari 2020 nog een driedaags internationaal congres organiseerden, het allerlaatste grote fysieke congres in het UMCG net voor de aanvang van de Coronacrisis, met drie volle dagen presentaties en discussies over "imaging guided therapy", oftewel hoe de *beeldvorming* de behandeling en de *besluitvorming* stuurt. Van ondersteunde rol naar sturende rol dus.

Het terrein dat bij uitstek de kracht van de beeldvorming illustreert, is het bepalen van de juiste behandeling voor de individuele patiënt, het zogenoemde *'precision medicine'*. Waar vroeger groepen patiënten volgens een bepaald stramien dezelfde behandeling kregen, kunnen we nu steeds beter van te voren inschatten of een therapie effectief zal zijn of niet. Een voorbeeld hiervan is de patiënt met borstkanker, waarbij we nu drie verschillende type scans kunnen verrichten als een ''moleculaire vingerafdruk'' om een duidelijke richting te geven in de *besluitvorming* voor de juiste behandeling: een "gewone" FDG scan om te bepalen waar de tumoren en uitzaaiingen zich bevinden, een FES scan om de oestrogeen receptor expressie te bepalen van elke individuele uitzaaiing binnen deze unieke patiënt, en een HER2 scan om de HER2 expressie te bepalen van dezelfde uitzaaiingen. Aan de hand van de uitkomsten van deze scans kunnen we de juiste individuele behandeling bepalen.

Nog een stapje verder gaan we bij het evalueren of een bepaalde therapie wel of niet effectief is. Er is steeds meer sprake van doelgerichte therapie gericht op de individuele patiënt. En dit vraagt om maatwerk, niet alleen vooraf, maar ook tijdens de behandeling. Met de PET scan kan al na een paar weken bepaald worden of er een verandering plaatsvindt. Dit heeft een aantal belangrijke voordelen: er is sneller inzicht in de doeltreffendheid van de behandeling, en er kan snel omgeschakeld worden naar een andere therapie. Hierdoor wordt de patiënt een inefficiënte en dus onnodige therapie bespaard. Ook in dit proces speelt de *beeldvorming* dus een grote rol in de *besluitvorming* rondom de juiste behandeling.

Inmiddels ben ik aangekomen bij het tweede thema, de zoektocht naar betere beeldvorming van infectieziekten. Om de inmiddels nationaal bekende medisch microbioloog en hoogleraar Alex Friedrich te citeren: "Infectie is eigenlijk de nieuwe kanker, maar dan vaak resistent en bovendien overdraagbaar". Hoeveel ellende infecties kunnen veroorzaken, weten we inmiddels allemaal. Zie hier het belang van een juiste diagnostiek en behandeling van infecties.

In mijn leerstoel ligt de focus hierop. In het verlengde hiervan ligt de onderzoekslijn I^3: hierin wordt innovatieve multimodale en hybride beeldvorming gebruikt in

de *besluitvorming* rondom de 3 I's: infecties, inflammatoire ziekten en immunologie.

Beeldvorming van infecties en inflammatoire ziekten heeft de laatste 10 jaar een enorme sprong voorwaarts gemaakt. De FDG-PET/CT scan en de leukocytenscan behoren inmiddels tot het vaste diagnostische arsenaal bij meerdere infectieziekten. Er zijn nationale en internationale richtlijnen verschenen voor het correcte gebruik van deze technieken bij patiënten met een infectie. Voor diverse indicaties zijn evidence-based data beschikbaar gekomen. Maar we zijn er nog zeker niet, en verschillende nieuwe onderzoeken zijn nog noodzakelijk om de specificiteit van beeldvorming voor deze indicaties te verhogen. Ik stip voor u graag nu een paar noodzakelijke onderzoeken aan.

Ten eerste zijn we op zoek naar nieuwe specifieke tracers. FDG als tracer werkt prima als we op zoek moeten naar waar een infectie of ontsteking zich bevindt, maar FDG kan onvoldoende onderscheid maken tussen tumor of infectie, of tussen infectie en inflammatie. Hiervoor zijn we momenteel, en met we bedoel ik onze sterke radiochemie/radiofarmacie sectie, diverse nieuwe tracers aan het ontwikkelen.

Voor infecties hoop ik op korte termijn te kunnen beschikken over de nieuwe PET tracers vancomycine en sorbitol, specifieke tracers voor gram-positieve en gram-negatieve bacteriën. Hiermee kunnen we dan niet alleen aantonen dat er een infectie is maar ook nog eens het bacterietype bepalen om vervolgens snel met de juiste antibiotische behandeling te kunnen starten. Wederom belangrijk voor de *besluitvorming*.

Een veelbelovende tracer voor inflammatie is ''FAPI'', dat gericht is tegen actieve fibroblasten en mogelijk onderscheid kan maken tussen actieve infectie en bindweefselvorming. Dit willen we in samenwerking met de intensivisten gaan toepassen bij patiënten met ARDS, waarbij de longen zijn geïnfiltreerd met afweercellen. FAPI kan dan aantonen of er nog actieve inflammatie of juist bindweefselvorming aanwezig is. Een vorm van ARDS is het COVID-19 virus, u heeft daar vast wel eens van gehoord. Onze afdeling, onder leiding van hoogleraar Riemer Slart, heeft voor het toepassen van FAPI PET in patiënten met long COVID syndroom een subsidie verkregen en de komende maanden zullen we de opname van FAPI in de longen en andere organen van patiënten met langdurige COVID restverschijnselen gaan onderzoeken.

Ook op het gebied van immunologie zijn specifiekere tracers, gericht tegen immuuncellen, noodzakelijk. Deze nieuwe tracers kunnen bijdragen aan *precision medicine* bij patiënten waarbij immunotherapie een mogelijkheid biedt. In een groot Europees project, onder leiding van Amsterdam maar waar ook diverse UMCG-onderzoekers onder leiding van hoogleraar medische oncologie Liesbeth de Vries aan bijdragen, is een miljoenen subsidie verkregen. Deze subsidie is bestemd voor de ontwikkeling van specifieke tracers tegen immuuncellen die, via dierexperimenten, uiteindelijk toegepast dienen te worden in patiënten met oncologische of met inflammatoire ziekten.

Naast deze specifiekere tracers, kunnen ook nieuwe camerasystemen een rol spelen om de specificiteit te verhogen. In 2018 werd in het UMCG, als eerste van de wereld, de Biograph Vision, een digitale PET/CT camera, geïnstalleerd en gevalideerd. Deze Vision camera betekent een aanzienlijk kwaliteitsverschil in vergelijking met eerdere hybride camerasystemen. We ontdekten daarmee meer en kleinere afwijkingen en zagen plotseling veel meer details binnen een tumor of binnen een infectie. Zeer recent, in september 2021, kregen we in het UMCG de beschikking over één van de eerste digitale total body PET/CT systemen ter wereld, de Vision Quadra.

De eerste resultaten hiervan zijn indrukwekkend. Niet zozeer dat we nog kleinere haarden ontdekken, maar vooral wat betreft de beeldkwaliteit en de snelheid van scannen. Een scan van het gehele lichaam, wat voorheen 12 tot 18 minuten duurde, is nu mogelijk in 2 tot 3 minuten. Of met veel minder straling. Deze camera is echt een *game changer* binnen de nucleaire geneeskunde. Qua snelheid kunnen we nu een PET scanner vergelijken met een CT scanner. Theoretisch kunnen we tientallen patiënten scannen op één dag met deze camera. We kunnen nu kinderen scannen zonder dat narcose noodzakelijk is. Of intensive care patiënten of patiënten met veel pijn, patiënten waarbij dat voorheen door de lange scanduur onmogelijk was. We kunnen, door de lagere stralingsbelasting, meer follow-up scans doen, ook bij goedaardige ziekten. We kunnen gelijktijdig kijken naar hoe organen onderling functioneren. En wie weet, misschien biedt deze camera in de toekomst zelfs mogelijkheden voor het screenen van hoogrisicio populaties.

Even een klein uitstapje tussen al deze voorbeelden van het belang van beeldvorming. Ik hoor geregeld mensen, met name aanvragers en beoordelaars van subsidie-aanvragen oordelen: jullie scans zijn altijd zo duur. Kan dat nou niet goedkoper? Nou nee, het ontwikkelen en valideren van nieuwe tracers is een intensief en langdurig proces, dat moet voldoen aan allerlei kwaliteits- en veiligheidseisen. En de camerasystemen zijn duur in

aanschaf en onderhoud. En ja, de prijs van één scan is hoog. Maar dit is allemaal relatief in vergelijking met de prijzen van *targeted* therapie, antilichamen, chemotherapie, antischimmelmedicatie, immuno-therapie. Dan hebben we het vaak over tienduizenden euro's. Per maand. Of per gift. En die behandelingen duren maanden. Als nu één scan van 1000 euro richting kan geven aan de juiste *besluitvorming* met de juiste therapie? Of als één scan kan zorgen dat de patiënt nutteloze therapie bespaard wordt? Volgens mij zijn wij dan onder de streep zelfs goedkoper uit, en voor een ziekenhuis zijn wij dan juist een kostenbesparende afdeling. De absolute kosten zijn hoog, de relatieve kosten echter laag. Het klinische belang lijkt mij duidelijk. Het economische belang ook.

Inmiddels ben ik aangekomen bij het 3e thema, van lokaal en regionaal, naar nationaal en Europees. Toen ik in 2008 gebeld werd door hoogleraar en afdelingshoofd Rudi Dierckx, die op zijn beurt weer geadviseerd was door hoogleraar Peter van Rijk, of ik geen interesse had om eens een kijkje in Groningen te komen nemen, was mijn eerste gedachte: poeh dat is voor een Brabander wel erg ver weg. Maar inmiddels zijn wij compleet ingeburgerd in Groningen en met zelfs 2 echte Stadjers in ons gezin, adviseer ik iedereen die wat wil bereiken op nucleair gebied: kom naar Groningen. Er zijn maar 2 zaken die tegenvallen hier: de ''aaierballen'', niet te vergelijken met de echte Bossche Bollen van bakker Jan de Groot, en de voetbalclub, niet te vergelijken met de enige echte club van Nederland, Feyenoord.

Maar waarom is Groningen nu zo aantrekkelijk op nucleair gebied? Bijna 50 jaar geleden werd in Groningen het eerste PET centrum van Nederland opgericht, en al die jaren behoort de moleculaire beeldvorming tot de speerpunten van het ziekenhuis. Dit is zelfs terug te zien in het UMCG kikkerlogo. Er staat een cyclotron die onderdeel uitmaakt van de afdeling zelf. Er zijn zeer sterke geïntegreerde secties prekliniek en radiochemie/radiofarmacie. Er werken zeer bekwame en gedreven groepen medisch nucleair werkers en analisten. We krijgen voortdurende steun door al die jaren heen van de Raad van Bestuur. Door het PUSH contract hebben we de beschikking over state-of-the-art apparatuur.

Is alles dan fantastisch hier? Nee, we groeien namelijk uit onze voegen, waardoor de stralingsveiligheid in het geding komt. We kunnen niet die aantallen patiënten scannen en specifieke tracers ontwikkelen die noodzakelijk zijn. Verbouwingen en uitbreidingen op korte termijn zijn essentieel! Uitbreiding van voorbereidings- en rustruimtes, uitbreiding van laboratoriumruimtes, een tweede cyclotron, een wachtruimte waar radioactieve en niet-radioactieve patiënten en familieleden gescheiden kunnen zitten. Kortom, een inhaalslag in onze infrastructuur is noodzakelijk om ook de komende tientallen jaren te kunnen blijven fungeren als lichtbaken voor de nucleaire geneeskunde, of zoals de voormalige EANM president Wim Oyen het UMCG noemde: "The imaging capital of Europe".

Onze klinische en onderzoeks-samenwerking met de meeste afdelingen binnen het UMCG is uitstekend. Met de andere ondersteunende afdelingen, zoals bijvoorbeeld de pathologie en de laboratoriumgeneeskunde, is echter nog meer samenwerking mogelijk en noodzakelijk, bijvoorbeeld via de oprichting van een klinisch diagnostisch centrum. Maar ook buiten het ziekenhuis is er nog verbetering mogelijk wat betreft samenwerking in onderzoek met andere faculteiten en met de industrie in het Noorden. Een goede buur is soms beter dan een verre vriend, dient hierbij het motto te zijn.

In de regio dient de samenwerking en uitwisseling van gegevens zeker uitgebreid te worden. Dit doen we al bijvoorbeeld met het Ommelander Ziekenhuis Groningen, door uitwisseling van medisch specialisten en versterking van elkaar op het gebied van beeldvorming. Maar ook in de andere perifere ziekenhuizen in de omgeving neemt de vraag naar PET beeldvorming toe. Ideaal zou zijn om alle kennis te centraliseren in een PET expertise centrum Noord-Oost Nederland, met uitwisseling van personeel, zodat patiënten uit de gehele regio onderzocht en behandeld kunnen worden met het unieke tracerassortiment dat hier bestaat. De eerste gesprekken hierover lopen inmiddels.

Als voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde, de NVNG, sinds maart 2021, ging een nieuwe en vooral meer politieke wereld voor mij open. En met behulp van een sterk en fijn samenwerkend bestuur gaan we als NVNG de goede kant op. We volgen hierbij de strategie van het gezond verstand, samenwerken met onze directe partner, de radiologievereniging NVvR, waar het kan en zelfs het verder versterken van onze onderlinge banden. Maar wel met het blijven bestaan van 2 aparte zelfstandige verenigingen om zo de nucleaire sterktes op het gebied van onderzoek, tracerontwikkeling en radionuclidentherapie ten volle te kunnen benutten.

De nieuwe gezamenlijke beeld-vormende opleiding ging in 2015 van start onder de – achteraf ongelukkige – naam CORONA. Een recente wetenschappelijke publicatie hierover door collega's binnen onze

afdeling, en met name de bijkomende editorial van de hoofdredacteur van *The Journal of Nuclear Medicine* dat de gezamenlijke opleiding mislukt was, deed nogal wat stof opwaaien. Maar het deed ons ook beseffen dat verbeteringen noodzakelijk zijn en dan met name wat betreft de duur en inhoud van de nucleaire differentiatie. We moeten immers Europese aansluiting blijven houden en Europese erkenning krijgen voor de nieuwe nucleaire radioloog. Gelukkig ligt er nu een goed nieuw plan met voldoende netto tijd voor de nucleaire differentiant. Ook de naam van de gezamenlijke opleiding is veranderd, van CORONA naar ORANGE wat staat voor Opleiding Radiologie en Nucleaire Geneeskunde. In het UMCG zullen we hier nog wel een inhaalslag moeten maken, immers pas recent is hier de eerste nucleaire differentiant van start gegaan.

Een ander belangrijk NVNG dossier betreft het beschikbaar houden van tracers voor diagnostiek en therapie voor iedere patiënt die dit nodig heeft. De medische kernreactor in Petten is inmiddels 60 jaar oud en aan vervanging toe en ook bij andere reactors in de wereld spelen problemen. In Nederland is er inmiddels een vergevorderd initiatief voor het maken van behandelisotopen, de PALLAS-reactor. Een andere ontwikkeling is de vestiging van een nieuw bedrijf in Veendam met mogelijk voor in de verre toekomst schonere en snellere alternatieven voor het produceren van medische isotopen. De NVNG steunt beide initiatieven hierin en loopt voorop, samen met patiëntenverenigingen, in het Europese proces om de handen van EU lidstaten op elkaar te krijgen voor investeringen hierin, om zo de toegang tot radionucliden te waarborgen voor iedereen. Ook het ministerie van VWS is positief over beide initiatieven. Het is wachten op een nieuw kabinet om hier snelle en grote stappen in te maken. Ook hier is *besluitvorming* rondom de *beeldvorming* essentieel. Leveringszekerheid is essentieel. We kunnen voor onze patiënten niet te lang meer wachten.

Zoals gezegd moeten we ons als NVNG hard maken voor een goede Europese positie van de nucleair radioloog. Gelukkig weten we de mensen binnen de EANM – de Europese wetenschappelijke vereniging – goed te vinden met Professor Rudi Dierckx als toekomstig EANM president en met meerdere stafleden binnen de diverse Europese comités. Als voormalig voorzitter van het Infectie en Inflammatie Committee heb ik het werk van hoogleraar Alberto Signore uit Rome hierin voortgezet. De afgelopen jaren heb ik me hard gemaakt voor de ontwikkeling van diverse multidisciplinaire Europese richtlijnen voor het juiste gebruik van de juiste beeldvormende techniek op het juiste moment in de *besluitvorming* voor de juiste patiënt. We proberen als EANM deze richtlijnen te verspreiden en ieder Europees land en specialisme hierbij te betrekken.

Voor mij persoonlijk is samenwerking op klinisch en onderzoeksbelang het beste deel van alle tijdsinvesteringen. Het gezamenlijk bedenken van een nieuw concept, het ontwikkelen en klinisch valideren van nieuwe specifieke tracers, het vinden van de juiste diagnose en behandelstrategie voor de individuele patiënt, het implementeren van nieuwe innovatieve beeldvormende technieken, dat is waar het om gaat in ons vakgebied. Dat geeft energie.

Om samenwerking moet het gaan, niet om eigenbelang, niet om een eerste of laatste auteursplek, nee het moet gaan om nieuwe technieken te ontwikkelen die belangrijk zijn voor de patiënt. We moeten vooruit, niet voor niets is de meest gevaarlijke zin die er bestaat: "maar we hebben het altijd zo gedaan".

Ik kom aan het slot van mijn verhaal. Hopelijk heb ik duidelijk gemaakt dat de beeldvorming een stralende toekomst heeft; dat de kosten van scans geen issue meer zou moeten zijn; dat langdurige scantijd geen issue meer is; dat leveringszekerheid essentieel is; en dat het vak nucleaire geneeskunde alleen maar verder zal groeien met nieuwere specifieke tracers en behandelmogelijkheden. Van het maken van een scan en het zitten in een verslaghokje zijn we gegroeid naar een volwaardig vakgebied, denken we mee met de aanvragers, ontwikkelen we nieuwe diagnostische en behandelingsstrategieën en leveren we een grote bijdrage aan de juiste *besluitvorming* rondom de individuele patiënt.

Terug naar mijn keuze in 2004, de ommezwaai van chirurgie naar nucleair geneeskunde, en terug naar de gedachte vroeger dat de chirurg alles bepaalt en besluitvormend is en dat de nucleair geneeskundige uitvoert; dit concept is compleet veranderd: gezamenlijk nemen we beslissingen over de *besluitvorming* en de clinicus vaart vaak op ons beeldvormend kompas. *Beeldvorming* speelt een cruciale rol in de *besluitvorming*.

Ik heb gezegd.

a.w.j.m.glaudemans@umcg.nl ♦

Translationele Nucleaire Geneeskunde

Sinds 1 april 2021 bekleedt prof. dr. Frederik A. Verburg de leerstoel "Translationele nucleaire geneeskunde" aan de Erasmus Universiteit en het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. De redactie van het TvNG vroeg prof. Verburg naar opdracht en doel van zijn leerstoel.

Het Erasmus MC kent een lange traditie van zeer succesvol preklinisch en klinisch onderzoek. De producten hiervan zijn sinds jaar en dag een in de hele wereld onmisbaar bestanddeel van de diagnostiek (bv. [^{111}In]In-octreotide, commercieel beschikbaar als Octreoscan®) en radionuclide therapie ([^{177}Lu]Lu-DOTATATE, commercieel beschikbaar als Lutathera®) binnen de nucleaire geneeskunde. Verdere producten van het onderzoek van het Erasmus MC, zoals bv. een met ^{177}Lu gelabeld bombesine-analogon, bevinden zich in klinsiche trials. Dit succes werd gedragen door een sterk onderzoeksteam onder leiding van prof. dr. E.P. Krenning en daarna tot diens voortijdig overlijden in 2017 door prof. dr. D. Kwekkeboom aan de klinische kant en, tot haar eveneens voortijdig overlijden afgelopen jaar, prof. dr. ir. M. de Jong aan de preklinische kant.

Onder deze groten van het vak nucleaire geneeskunde konden zich in het Erasmus MC een groot aantal onderzoekslijnen op het gebied van de moleculaire beeldvorming en therapie ontwikkelen (voor een actueel overzicht zie tabel 1). Om de connectie tussen de klinisch georiënteerde en preklinische researchlijnen alsmede tussen de diverse onderzoekslijnen en de kliniek in bredere zin te versterken is in 2020 de leerstoel Translationele Nucleaire Geneeskunde geïnitieerd en met afronding van het benoemingsproces per 1 april 2021 geëffectueerd.

De leerstoel Translationele Nucleaire Geneeskunde heeft, zoals de naam al aankondigt, als primaire opdracht meegekregen translationeel

Tabel 1. Onderzoekslijnen met activiteiten op het gebied van moleculaire beeldvorming en therapie binnen de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde van het Erasmus MC.

Onderzoekslijn	Hoofdonderzoeker
Bench-to-Bedside MR Imaging Biomarkers	Dr. ir. E.A.H. Warnert
Cardiale Beeldvorming	Prof. Dr. R. Budde & Dr. A. Hirsch
ADMIRE: Advanced Musculoskeletal Imaging Research Erasmus MC	Dr. E.H.G. Oei
Genetic Engineering voor Multimodale Beeldvorming	Dr. L. Mezzanotte
Klinische Nucleaire Geneeskunde: Beeldvorming en Therapie in de Oncologie	Dr. T. Brabander & Dr. A. van der Veldt
Optische Moleculaire Beeldvorming	Prof. Dr. C.W.G.M. Löwik
Populatie Beeldvorming	Prof. Dr. M.W. Vernooij
Radiobiologie van Radionuclide Therapie	Dr. J. Nonnekens
Radiopharmaceutische Chemie	Dr. Y. Seimbille
Radiotracer Interacties	Dr. S. Dalm
Toegepaste Fysiologische Neuroimaging	Prof. Dr. M. Smits
Theragnostiek van CZS Tumoren	Dr. S.E.M. Veldhuijzen van Zanten
Translationele Nucleaire Geneeskunde	Prof. Dr. F.A. Verburg
Verbeteren van Beeldgestuurde Diagnose en Behandeling in de Interventieradiologie	Dr. A. Moelker

onderzoek te doen. Dit is uitdrukkelijk bedoeld als bi-directioneel proces: niet alleen zullen ontdekkingen en ontwikkelingen uit de (radio) chemische, (radio)biologische, technische en (bio) fysische hoek in de kliniek ten bate van patiënten worden gebracht en uitgetest, maar ook zullen actief vraagstellingen en problemen uit de klinische praktijk worden geïnventariseerd, verzameld en naar de preklinische disciplines worden teruggebracht voor nader onderzoek.

De plannen voor de leerstoel op langere termijn omvatten twee algemene vragen die de nucleaire geneeskunde naar de toekomst toe zullen begeleiden:

- De ontwikkeling van tracers voor een veelheid aan theragnostische vraagstellingen naar beeldvorming en therapie op basis van fysiologische processen met behulp van radionucliden.
- Het onderzoeken van de optimale combinatie van tracer, radionuclide en ziektebeeld.

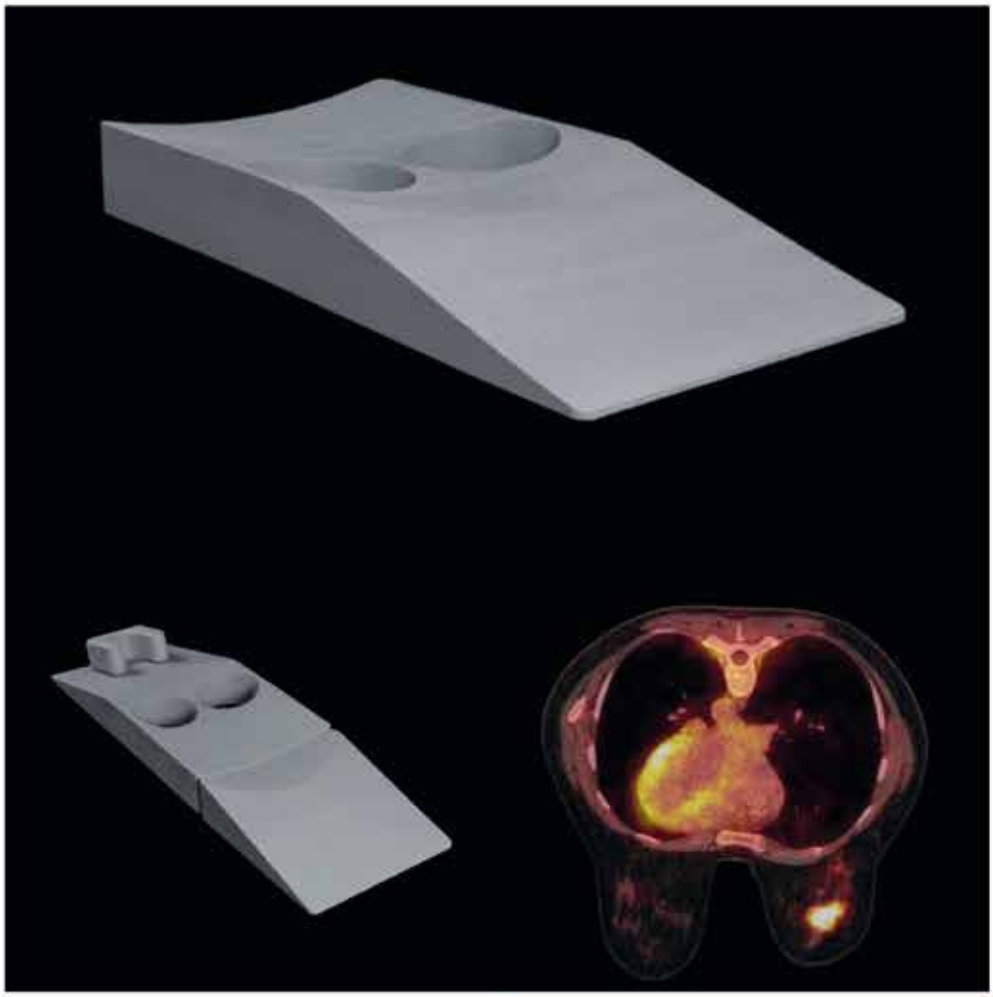
Meer concreet zullen de komende jaren in het klinisch onderzoek diverse reeds lopende en geplande onderzoeksprojecten door de leerstoel worden ondersteund waarvoor door onderzoekers van de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde externe financiering zijn verkregen op het gebied van [^{225}Ac]Ac-PSMA bij prostaatkanker, [^{225}Ac]Ac-DOTATATE bij neuroendocriene tumoren, [^{225}Ac]Ac -PSMA bij hooggradige gliomen en PET-MR beeldvorming bij longfibrose. Als eerste eigen project van de onderzoekslijn verbonden aan de leerstoel zal in samenwerking met collega's uit het UMC Utrecht en het Amsterdam UMC [^{18}F]F-Tetrafluorboraat PET bij schildkliercarcinoom worden onderzocht; dit project wordt ondersteund door een subsidie van KWF Kankerbestrijding/Alpe d'Huzes. Tevens zullen diverse trials uit de farmaceutische industrie op het gebied van radionuclide therapie gericht op PSMA en GRPR locaal worden begeleid.

Preklinisch zal de leerstoel diverse lopende en geplande projecten op radiochemisch en moleculair (radio) biologisch gebied op het gebied o.a. ontwikkeling van verbeterde tracers voor beeldvorming en therapie gericht op bv. PSMA, FAP, GRPR of necrose ondersteunen alsmede het basaal radiobiologisch onderzoek naar genetische effecten van beta- en alfastraling. Als eerste eigen project van de leerstoel op preklinisch translationeel gebied zal in samenwerking met de leerstoel voor experimentele Urologie (prof. dr. G. Jenster) een theragnostische tracer voor gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom worden ontwikkeld; dit project wordt ondersteund door een subsidie van de Daniel Den Hoed Foundation. Tevens zal worden begonnen met het ontwikkelen van nieuwe proefdiermodellen voor nucleair geneeskundig onderzoek op basis van invertebraten. Op technisch gebied zal nauw worden samengewerkt met de TU Delft en de firma MILabs (prof. dr. F. Beekman) om ultrahoge resolutie SPECT beeldvorming naar de patiëntenzorg te brengen.

Voor al deze projecten is een interdisciplinaire samenwerking van het hoogste belang. Niet alleen binnen het Erasmus MC, maar ook met alle geïnteresseerde nucleair geneeskundig georiënteerde wetenschappers binnen Nederland en ver daar buiten. Het opbouwen van deze interne en externe netwerken heeft dan ook hoogste prioriteit en ik zal in de komende tijd actief proberen contacten te leggen binnen nucleair geneeskundig Nederland waar ik potentie voor synergie zie. Daarnaast staan natuurlijk binnen de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde niet alleen ikzelf, maar ook al mijn collega's graag open en ter beschikking voor eenieder voor wie wij in goede samenwerking een meerwaarde zouden kunnen hebben!

f.verburg@erasmusmc.nl ♦

De oratie van prof. dr. Frederik A. Verburg zal plaatsvinden op vrijdag 16 september 2022 om 16:00 uur aan de Erasmus Universiteit Rotterdam. Hieraan vooraf vindt in het Erasmus MC een begeleidend symposium plaats.

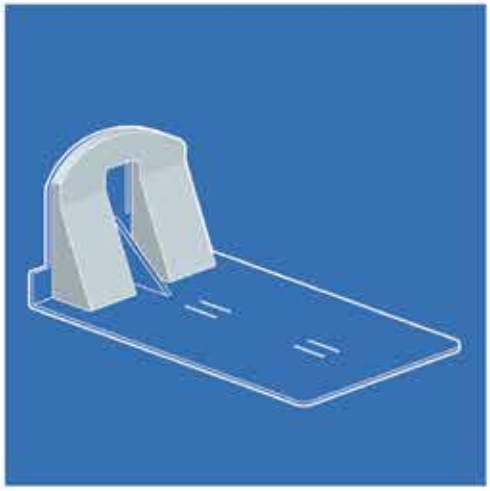


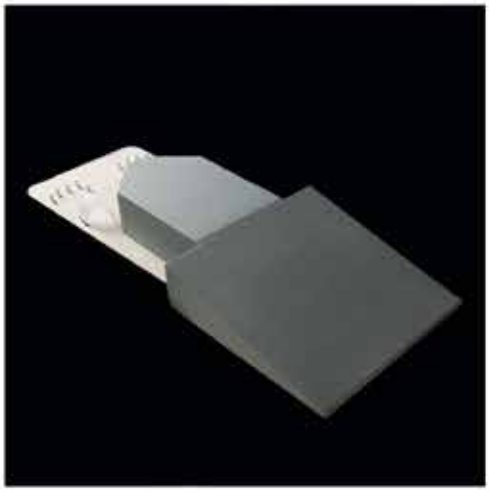
VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

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

FOR MED





Stichting PSMA forum NL: De kracht van samenwerking om PSMA diagnostiek en therapie op de juiste manier in te zetten voor patiënten met prostaatkanker

Interview met Daniela Oprea-Lager over haar visie en drijfveren

Daniela Oprea-Lager is geboren in Brasov, Roemenië. Zij is afgestudeerd als arts aan de Universiteit van Geneeskunde en Farmacie, Târgu-Mures, Roemenië. In 2001 is ze naar Nederland verhuisd om haar familie en carrière als arts te volgen. Aan de Universiteit van Leiden behaalde ze opnieuw haar diploma geneeskunde. In 2009 voltooide zij haar specialisatie Nucleaire geneeskunde en sindsdien is ze werkzaam als nucleair geneeskundige op de afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde van het Amsterdam UMC, locatie VUmc. Daniela promoveerde in 2016 als eerste nucleair geneeskundige in het uro-oncologie domein, namelijk op de technische validatie van choline bij uitgezaaide prostaatkanker. Sinds 2019 is ze voorzitter van het PSMA forum NL. Daarnaast is ze voorzitter van de oligometastatische subgroep binnen de Imaging Workgroup van de EORTC, lid van de commissie prostaatkanker richtlijnen van de EAU en lid van het Oncology and Theranostics Committee binnen de EANM. Daniela is coauteur van meer dan 80 publicaties en begeleider van PhD studenten en post-docs. Als ambitieuze vrouw wil ze de nieuwe generatie professionals stimuleren en verzorgt met veel plezier onderwijs voor geneeskunde studenten, maar ook voor fellows en medisch specialisten.

Het PSMA forum NL is in 2015 opgericht als multidisciplinair samenwerkingsverband om de kennis en ervaring rondom de toepassing van PSMA voor diagnostiek en therapie te bundelen. De ontwikkelingen op dit gebied zijn razendsnel gegaan sinds jullie oprichting. Wat zijn de belangrijkste dingen die jullie tot nu toe hebben bereikt?

Ik heb het voorzitterschap van het PSMA forum NL in 2019 overgenomen en werk met veel plezier samen met collegae nucleair geneeskundigen uit heel Nederland. Geleidelijk zijn meerdere collegae van verschillende specialismen (zoals urologie, medische oncologie, medische radiotherapie en pathologie), klinisch fysici, apothekers, radiochemici, industrie partners en patiënten aangesloten. Dit was voor ons aanleiding om in oktober 2020 de Stichting PSMA forum NL op te richten. Graag deel ik met u een paar van de mooie activiteiten die we gerealiseerd hebben in het eerste jaar van ons bestaan, met trots en dankbaarheid aan onze trouwe deelnemers, donateurs en ondersteuners.

- Om de uitvoering van de onderzoeken en interpretatie van de beelden zoveel mogelijk in overeenstemming te brengen met internationale standaarden, hebben wij gezamenlijk onderzoeks- en beoordelingsprotocollen opgesteld voor PSMA-PET scans. Ook hebben wij meerdere sessies georganiseerd om plenair complexe casuistiek te bespreken.
- Het organiseren van drie door NVNG geaccrediteerde forum bijeenkomsten in 2021 met gemiddeld 50 deelnemers per sessie. Tijdens deze bijeenkomsten hebben gerenommeerde Nederlandse collega's gesproken over actuele (pre)klinische onderwerpen in de uro-oncologie. Daarnaast hebben wij de EANM congres chair, professor dr. Stefano Fanti, als gastspreker mogen ontvangen.
- Vorig jaar hebben wij een digitale interactieve PSMA onderwijsdag georganiseerd om de kwaliteit van de beoordeling van PSMA-PET scans in Nederland naar een hoog Europees niveau te brengen en de implementatie van een geharmoniseerde verslaglegging te bevorderen. Deze onderwijsdag was met een gemiddelde 8,8 beoordeeld.

- Een belangrijke stap in 2021 is de samenwerking met NVNG, waarbij het vertrouwde 'thuisgevoel' bij de moedervereniging fijn is. Hierbij hebben wij kennis van zaken en gezamenlijke interesse getoond voor het bespreekbaar maken en oplossen van de problematiek rondom PSMA diagnostiek en therapie.
- De samenwerking met de Prostaatkankerstichting is sinds 2021 ook een feit, waar naar de wensen en de behoeften van de patiënten geluisterd wordt. De patiënt staat voor ons centraal en samen zoeken wij naar gerichte oplossingen.
- De dynamische website waar actuele informatie over PSMA diagnostiek en therapie, voor zowel professionals als patiënten, te vinden is (www.psmaforum.nl).

Wat zijn jullie belangrijkste ambities voor de komende jaren?
Ik heb geleerd dat grote ambities beginnen met kleine stapjes. Als toonaangevend nationaal forum vinden wij het belangrijk om de samenwerkingsactiviteiten te continueren, en zelfs uit te breiden. Een grote wens is om de preklinische en klinische domeinen te verbinden. Dit als een logische stap om kennis aan te vullen, te delen en een basis te creëren voor translationeel onderzoek.
Verder willen wij ons graag als forum internationaal profileren. De plannen voor een Engelse vertaling van onze website zijn in volle gang, sinds onze collegae over de grenzen in toenemende mate hiernaar vragen. Op deze manier hopen wij nog meer ervaring op te bouwen en te kunnen delen en meer prospectief onderzoek uit te voeren in samenwerking met Europese topcentra.
Wat diagnostiek betreft zijn de genetische aspecten en moleculaire testen bij prostaatkanker een interessant nieuw domein. De rol van imaging hierin is nog onbekend, maar graag zouden wij dit verder willen exploreren met de genetica experts en medisch uro-oncologen.
Artificial intelligence (AI) is eveneens een prachtige ontwikkeling binnen ons imaging gebied. Inventarisatie van de potentiele toepassingen en nauwkeurige analyse van de toegevoegde waarde bij de diagnostiek van prostaatkanker is niet alleen belangrijk, maar vooral ook gewenst. Dit om de potentie van AI maximaal te kunnen benutten.
Wij zullen de educatieve activiteiten de komende periode handhaven en proberen verder uit te breiden. Wij streven naar minimaal drie bijeenkomsten per jaar met leerzame presentaties en voordrachten. De eerste digitale bijeenkomst van 2022 heeft al plaatsgevonden op 16 februari. De uitnodigingen voor juni en oktober, met hopelijk weer een live event op het EANM 2022 Congres in Barcelona, zullen volgen. Wees alvast welkom!
Therapie is een essentiële component van PSMA Theranostics en speelt een centrale rol binnen het PSMA forum NL. Wij hebben, samen met de NVNG en onze collega's uit verschillende regio's in Nederland, de wens om de komende tijd de implementatie van radionuclidetherapieën te faciliteren. Het is een complexe taak die veel inzet, tijdsinvestering en expertise vraagt, maar de eerste stappen zijn al gezet.

Het PSMA NL forum is een multidisciplinair samenwerkingsverband. Welke disciplines zijn betrokken en waarom is die multidisciplinariteit zo belangrijk?
Samenwerking is essentieel in alle medische domeinen, maar nog prominenter in de nucleaire geneeskunde. Van de productie van de tracers, het optrekken van de spuiten, de voorbereiding van de patiënt, de toediening van de radioactiviteit, de kalibratie van de systemen, het verrichten van de scans, de metingen en de interpretatie van de beelden tot het creëren van het multidisciplinaire kader om de patiënt te bespreken en behandelen. Wij zien patiënten van diverse specialismen, waardoor ons vak veelzijdig en dynamisch is. Het is daarom een logische gedachte dat onze (pre/para)klinische partners, zoals apothekers, radiochemici, klinisch fysici en medisch specialisten in de uro-oncologie, een plek binnen ons forum krijgen. Zij zijn onze gesprekpartners, de deskundigen die vaak met klinische en praktische dillema's komen, met wie wij samen tot een gerichte oplossing komen.
Als wij de radionuclidetherapie als voorbeeld nemen, is het onvoorstelbaar hoe intensief deze interdisciplinaire samenwerking is en wat voor aanspraak wordt gemaakt op de kennis van iedere betrokkene. Ik sluit niet uit dat in de toekomst, naast de architecten en de bouwers van de therapieafdelingen, zelfs de zorgverzekeraars en de juristen aan tafel uitgenodigd zullen worden.

Recent heeft PSMA forum NL een samenwerkingsovereenkomst opgesteld met de NVNG. Wat hopen jullie hiermee samen te bereiken?
Er zijn altijd goede jaren, maar 2021 is in het bijzonder een belangrijk jaar voor de stichting PSMA forum NL geweest. De zeer gewenste en gerealiseerde samenwerking met de NVNG heeft geresulteerd in een betrouwbare coalitie (no politics) gebaseerd op wederzijds respect en erkenning van gezamenlijke doelen en wensen. Onze missie en visie staan nu op de site van de NVNG en PSMA forum NL en de communicatie met NVNG verloopt voorspoedig.
Wij zijn zeer verheugd met de ondersteuning en het gemeenschappelijke takenpakket vanuit het huidige NVNG bestuur. Een van de belangrijke taken die wij samen vervullen is het (mede)organiseren en coördineren van de Lutetium-PSMA therapiegroep in Nederland. Dit is met een meervoudig doel opgezet, namelijk: optimalisatie van de PSMA

therapie, goede beschikbaarheid en verdeling in Nederland, introductie en coördinatie van klinische trials in Nederland en toegankelijkheid voor nucleair geneeskundigen, verwijzende clinici en patiënten. Om inzicht te krijgen in wat wij willen bereiken, wordt voorgesteld om een overzicht te maken met onder andere indicaties, type tracers, protocollen, verwachte aantallen, methode van bereiding en de betrokken afdelingen. In het kader van transparantie en elkaar op de hoogte houden, worden de maandelijkse notulen op de NVNG site en op de PSMA forum site gepubliceerd.

Zijn jullie van plan om dergelijke samenwerkingsovereenkomsten in de toekomst ook op te zetten met andere beroepsverenigingen?
Samenwerking met andere beroepsverenigingen is zeker een van onze missies voor de toekomst. Daarvoor zullen wij eerst de wensen van onze klinische collegae inventariseren, onze gezamenlijke ambities en toekomstplannen definiëren en er vervolgens concrete plannen van maken. Het grote voordeel zou het promoten van ons vak zijn en het benutten van de kracht van multidisciplinariteit.

Sinds 2019 ben jij voorzitter van het PSMA forum NL. Wat was jouw persoonlijke drijfveer om voorzitter te worden van het PSMA forum NL?
Toevallig kreeg ik enkele dagen geleden dezelfde vraag, maar ook het antwoord, namelijk van mijn 11-jarige zoon: 'Mama waarom doe jij dit? Word jij daar blij van?' Inderdaad, dit is het meest eerlijke antwoord: ik word er blij van! De samenwerking met enthousiaste en gemotiveerde collegae, het idee dat wij samen puzzelen en kijken naar een prachtig geheel, maar vooral de gedachte dat wij iets goed voor de medemens doen. Dat maakt mij blij en gelukkig.

Je bent onder andere betrokken geweest bij het opstellen van de EANM richtlijnen voor het rapporteren van PSMA-PET scans, de E-PSMA Guidelines. Wat was jouw rol hierin en wat is het belang van deze richtlijnen?
De E-PSMA Guidelines is een van mijn favoriete projecten geweest. Ik had de kans om dit project te begeleiden van het concept idee tot het bedenken van de vragen voor het expert panel. Daarnaast het samenvatten van de bevindingen, het schrijven van het manuscript en klinische voorbeelden uit eigen praktijk toevoegen. Het voelde alsof mijn visie en dagelijkse passie voor uro-oncologie in een richtlijn zijn samengevoegd. Dat ik samen mocht werken met de experts in dit domein heeft mij de adrenaline boost gegeven die ik nodig had om dit project te begeleiden. Kortom, een prachtige ervaring!

Wat denk jij dat de grootste uitdaging zal zijn om PSMA diagnostiek en therapie de komende jaren op de juiste manier in te zetten in de dagelijkse klinische praktijk? En waar valt nog de meeste winst te behalen?
Jarenlang ben ik optimistisch geweest door te denken dat wij als experts unaniem één PSMA tracer zullen uitkiezen en gebruiken voor de diagnostiek bij prostaatkanker. Het liefst degene met de beste performance, beschikbaarheid en, waarom niet, de beste prijs. Ik had mij echter vergist. Het aantal PSMA tracers die ontwikkeld zijn neemt toe met de jaren en clinici worden dagelijks geconfronteerd met nieuwe uitdagingen. Persoonlijk geloof ik niet in het opportunistisch gebruik van alle tracers die beschikbaar zijn, maar streef ik naar het bouwen van een leercurve en nauwkeurigheid. Dat zou voor ons als nucleair geneeskundigen de grote uitdaging moeten zijn. Wat therapie betreft, ben ik ervan overtuigd dat het bewijs vanuit zorgvuldig prospectief onderzoek zal moeten komen. Zodra de toegevoegde rol van radionuclidetherapie in een bepaald stadium van prostaatkanker bewezen is, staan wij sterk voor de implementatie in de kliniek. De grote uitdaging is om binnen de Lutetium-PSMA therapiegroep NL het kader te creëren (juridisch, financieel, maar vooral medisch en stralingshygiënisch) om deze therapieën beschikbaar te maken. Patiënten met kanker hebben vaak niet de mogelijkheid om te wachten. De oplossing wordt sneller verwacht en moet ook sneller komen. Ik blijf echter optimistisch over de kracht van samenwerking en de motivatie van alle betrokkenen in Nederland.

d.oprea-lager@amsterdamumc.nl ♦

26 november 2021

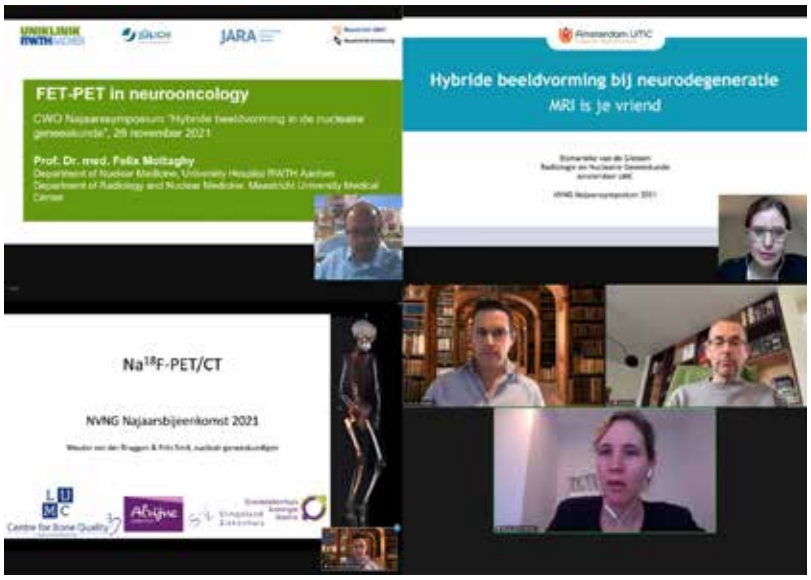
Online wetenschappelijke vergadering NVNG: Recente ontwikkelingen binnen klinische nucleaire geneeskunde

Ochtendprogramma

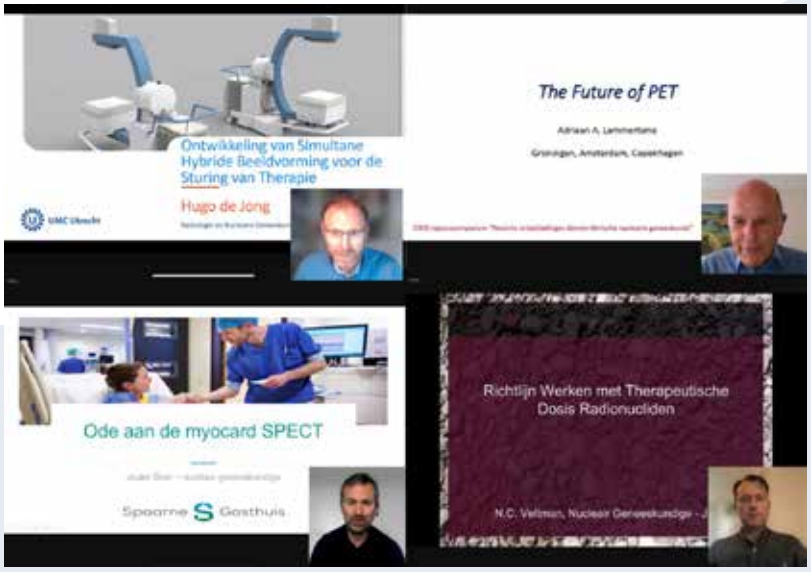
Net als de wetenschappelijke voorjaarsbijeenkomst werd op 26 november 2021 het najaarssymposium van de NVNG volledig virtueel gehouden met als thema "Recente ontwikkelingen binnen klinische nucleaire geneeskunde". Onder voorzitterschap van drs. Tineke van der Weijer startte het door de Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen (CWO) samengestelde programma met een presentatie van nucleair geneeskundige prof. dr. Felix Mottaghy (Maastricht UMC) over FET PET in neuro-oncologie. Vervolgens behandelde nucleair radioloog dr. Elsmarieke van de Giessen (Amsterdam UMC) diverse aspecten van hybride beeldvorming bij neurodegeneratie. De laatste presentatie van de eerste ochtendsessie was een duo-presentatie van drs. Wouter van der Bruggen en drs. Frits Smit (LUMC) met als onderwerp Na[^{18}F]F-PET/CT.

De tweede ochtendsessie, met dr. ir. Anke de Vries als voorzitter, startte met een presentatie van klinisch fysicus prof. dr. Hugo de Jong (UMC Utrecht) over ontwikkeling van simultane hybride beeldvorming voor sturing van therapie. Vervolgens werd de toekomst van PET door klinisch fysicus prof. dr. Adriaan Lammertsma (UMC Groningen) en myocard SPECT door nucleair geneeskundige drs. Jouke Boer (Spaarne Gasthuis) behandeld. De sessie werd afgesloten door nucleair geneeskundige drs. Niels Veltman (Jeroen Bosch Ziekenhuis) met een samenvatting van de nieuwe richtlijn "werken met therapeutische doses radionucliden".

In de middag werden twee sessies gehouden met de presentatie van een zestal vrije inzendingen zoals hieronder samengevat. Tussen beide middagssessies werd bekend gemaakt dat dr. Elly van der Veen de Woldring Prijs 2021 had gewonnen (zie bericht in kader).



Presentaties van de eerste ochtendsessie van het najaarssymposium van de NVNG



Presentaties van de tweede ochtendsessie van het najaarssymposium van de NVNG

Samenvattingen vrije inzendingen middagprogramma

[18F]FDG-PET/CT to prevent futile surgery in indeterminate thyroid nodules:
a blinded, randomised controlled multicentre trial

E.J. de Koster, MD[1], Prof. L.F. de Geus-Oei, MD PhD[1,2,3], A.H. Brouwers, MD PhD[4], E.W.C.M. van Dam, MD PhD[5], L.T. Dijkhorst-Oei, MD PhD[6], A.C.H. van Engen-van Grunsven, MD PhD[7], W.B. van den Hout, PhD[8], T.K. Klooker, MD PhD[9], R.T. Netea-Maier, MD PhD[10], M. Snel, MD PhD[11], W.J.G. Oyen, MD PhD[1,12], D. Vriens, MD PhD[2*], for the *EfFECTS trial* study group.

[1]Radboud University Medical Centre, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Nijmegen, [2]Leiden University Medical Centre, Department of Radiology, Section of Nuclear Medicine, Leiden, [3]University of Twente, Biomedical Photonic Imaging Group, Enschede, [4]University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Groningen, [5]Amsterdam University Medical Centres, location VU University Medical Centre, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Amsterdam, [6]Meander Medical Centre, Department of Internal Medicine, Amersfoort, [7]Radboud University Medical Centre, Department of Pathology, Nijmegen, [8]Leiden University Medical Centre, Department of Medical Decision Making, Leiden, [9]Amsterdam University Medical Centres, location Academic Medical Centre, Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology and Metabolism, Amsterdam; Flevo hospital, Department of Internal Medicine, Almere, [10]Radboud University Medical Centre, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Nijmegen, [11]Leiden University Medical Centre, Department of Medicine, Division of Endocrinology, Leiden, [12]Rijnstate Hospital, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Arnhem; Humanitas University, Department of Biomedical Sciences and Humanitas Clinical and Research Centre, Department of Nuclear Medicine, Milan, Italy

Purpose
To assess the impact of an [18F]FDG-PET/CT-driven diagnostic workup to rule out malignancy, avoid futile diagnostic surgeries, and improve patient outcomes in thyroid nodules with indeterminate cytology.

Methods
In the Efficacy of [18F]FDG-PET in Evaluation of Cytological indeterminate Thyroid nodules prior to Surgery (EfFECTS) trial, 132 adult euthyroid patients with scheduled diagnostic surgery for a Bethesda III or IV thyroid nodule underwent [18F]FDG-PET/CT and were randomised to an [18F]FDG-PET/CT-driven or diagnostic surgery group. In the [18F]FDG-PET/CT-driven group, management was based on the [18F]FDG-PET/CT result: when the index nodule was visually [18F]FDG-positive, diagnostic surgery was advised; when [18F]FDG-negative, active surveillance was recommended. The nodule was presumed benign when it remained unchanged on ultrasound surveillance. In the diagnostic surgery group, all patients were advised to proceed to the scheduled surgery, according to current guidelines. The primary outcome was the fraction of unbeneficial patient management in one year, i.e., diagnostic surgery for benign nodules and active surveillance for malignant/borderline nodules. Intention-to-treat analysis was performed. Subgroup analyses were performed for non-Hürthle cell and Hürthle cell nodules.

Results
Patient management was unbeneficial in 42% (38/91 [95% confidence interval [CI], 32%-53%]) of patients in the [18F]FDG-PET/CT-driven group, as compared to 83% (34/41 [95% CI, 68%-93%]) in the diagnostic surgery group (p<0.001). [18F]FDG-PET/CT-driven management avoided 40% (25/63 [95% CI, 28%-53%]) diagnostic surgeries for benign nodules: 48% (23/48 [95% CI, 33%-63%]) in non-Hürthle cell and 13% (2/15 [95% CI, 2%-40%]) in Hürthle cell nodules (p=0.02). No malignant or borderline tumours were observed in patients under surveillance. Sensitivity, specificity, negative and positive predictive value, and benign call rate (95% CI) of [18F]FDG-PET/CT were 94.1% (80.3%-99.3%), 39.8% (30.0%-50.2%), 95.1% (83.5%-99.4%), 35.2% (25.4%-45.9%) and 31.1% (23.3%-39.7%), respectively.

Conclusion
An [18F]FDG-PET/CT-driven diagnostic workup of indeterminate thyroid nodules leads to practice changing management, accurately and oncologically safely reducing futile surgeries by 40%. For optimal therapeutic yield, application should be limited to non-Hürthle cell nodules.

lisanne.dekoster@radboudumc.nl ♦

[^{18}F]FDG PET radiomics for the prediction of genetic clusters in pheochromocytomas and paragangliomas

W.A. Noortman[1,2], D. Vriens[1], E.H. Aarntzen[3], A. van Berkel[4], H. J. L. M. Timmers[4], L.F. de Geus-Oei[1,2], F.H.P. van Velden[1]

[1]Department of Radiology, section of Nuclear Medicine, Leiden University Medical Centre, Leiden, [2]Biomedical Photonic Imaging Group, University of Twente, Enschede, [3]Department of Radiology and Nuclear Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, [4]Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen

Introduction

Pheochromocytomas and paragangliomas (PPGLs) are rare neuroendocrine tumours. Up to 40% harbour an underlying germline mutation. Furthermore, somatic mutations are found in at least one-third of sporadic PPGLs. Hereditary PPGLs can be segregated into 2 clusters based on their transcription profiles: cluster 1 (SDH, VHL) is enriched for genes that are associated with the hypoxic response, and cluster 2 (RET, NF1) implicates gene mutations that activate kinase signaling. Cluster 1 PPGLs are associated with increased [^{18}F]FDG accumulation (i.e. SUV_{max}). This study compared the use of radiomics, SUV_{max} and biochemical profile for the prediction of the genetic clusters of PPGLs.

Methods

Forty patients underwent a [^{18}F]FDG-PET/CT scan prior to surgery. Forty-two lesions (13 cluster 1, 19 cluster 2, 10 sporadic) were delineated using an adaptive threshold of 41% SUVpeak, wherefrom 105 radiomic features were extracted. Stratified 5-fold cross-validation for the prediction of the genetic cluster was performed using multinomial logistic regression. Dimensionality reduction using redundancy filtering of the Spearman correlation matrix and factor analysis was incorporated in the folds; 1 factor was obtained for every 10 patients in the training set. Predictive performances were presented as mean multiclass areas under the receiver operating characteristic curves (AUC) over the five folds for the test sets. Results were validated using a sham experiment, in which the outcome labels were shuffled in 100 iterations. AUCs of the biochemical profile (noradrenergic, adrenergic and dopaminergic), SUV_{max} and the radiomics model were compared to sham data.

Results

A multivariate model with biochemistry alone could predict the genetic cluster with a mean AUC for the test set of 0.57. SUV_{max} resulted in a mean test AUC of 0.86 (0.83 combined with biochemistry, in brackets for all AUCs). The three radiomic factors reached an AUC of 0.85 (0.80). Cluster 1 and 2 could be distinguished with AUCs of 1.00 (0.96) and 0.98 (0.93) for the SUV_{max} and radiomic factors, respectively. AUCs for SUV_{max} and radiomic factors were 0.91 (0.91) and 0.83 (0.81) for characterization of cluster 1 and sporadic PPGLs and 0.68 (0.62) and 0.74 (0.66) for cluster 2 and sporadic PPGLs. All sham AUCs were around 0.50.

Conclusion

Identification of cluster 2 PPGLs and sporadic PPGLs might be better achieved by radiomics when compared to biochemistry, SUV_{max} or sham data. SUV_{max} could already predict cluster 1 PPGLs with high certainty, therefore radiomics could not enhance the classification performance for this cluster.

w.a.noortman@lumc.nl ♦

External validation of PET-based radiomic models to identify patients with residual esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy

M.J. Valkema[1], R.J. Beukinga[2], A. Chatterjee[3], H.C. Woodruff[3], P. Lambin[3], R.J. Bennink[4], W. Schreurs[5], M. Roef[6], R. Valkema[1], S.M. Lagarde[1], B.P.L. Wijnhoven[1], J.T.M. Plukker[2], J.J.B. van Lanschot[1]

[1]Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Centre Rotterdam, [2]University Medical Centre Groningen/ Medical Imaging Centre, Groningen, [3]Department of Precision Medicine, GROW - School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University, Maastricht, [4]Amsterdam University Medical Centre, Amsterdam, [5]Zuyderland Medical Centre, Heerlen, [6]Catharina Hospital Eindhoven, Eindhoven

Background

High-throughput quantitative imaging ("radiomics") has been proposed to predict tumor response in various types of cancer. Internally validated radiomic models based on post-treatment [^{18}F]FDG-PET features plus CT-stage have been developed (Beukinga et al. 2018) to detect residual tumor after neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. The aim of the present study was to externally validate the published models.

Methods

The external validation cohort comprised esophageal cancer patients who underwent chemoradiotherapy according to the CROSS regimen followed by immediate resection in four Dutch institutes between 2013-2019. Outcome was tumor regression grade (TRG) 1 (0% residual vital tumor) versus TRG-2-3-4 (≥ 1% tumor). Preoperative [^{18}F]FDG-PET/

CT was performed 6-12 weeks after nCRT. Gross tumor volumes on CT were transposed to post-treatment PET scans and were manually adapted in consensus by two investigators. Radiomic features were extracted using the software of the published models, in which the same settings for feature calculation were applied. Discrimination and calibration were assessed for the 6 internally validated models with optimism-corrected AUCs>0.77.

Results

Some 189 patients were included in the external validation cohort. Baseline characteristics and outcome (TRG-1: 40/189 patients (21%); TRG2-3-4: 149/189 patients (79%)) were comparable to the derivation sample. The model including cT-stage and the feature "median absolute deviation" had highest AUC of 0.65 (95% CI 0.56-0.73), and a calibration slope and intercept of 0.15 and -1.49 respectively. At a probability threshold of 0.8 (using Youden's index), sensitivity was 81%, specificity 31% and accuracy 69%.

Conclusion

The predictive performance of the previously developed radiomic models could not be replicated in the present multicentre external validation cohort. The decreased overall performance indicates overfitting of the models to the derivation sample. Possible causes are unintentional dependency of radiomic features on scanner types, scanning protocols, tumor delineation methods and timing of post-treatment [18F]FDG-PET/CT. We aim at improving the generalizability of the models, to enable future application in clinical decision-making for individual patients.

m.valkema@erasmusmc.nl ♦

Presentaties en sprekers van de eerste middagsessie van het najaarssymposium van de NVNG.

[18F]FET PET/MRI: a novel and improved technique for detection of pituitary microadenoma

I. Pruis, MSc[1], S. Neggers, MD, PhD[2], F. Verburg, MD, PhD[1], S. Veldhuijzen van Zanten, MD, PhD[1]

[1]Department of Radiology and Nuclear Medicine, [2]Department of Internal Medicine, Erasmus MC, Rotterdam

Introduction

Pituitary adenoma can cause severely disabling symptoms resulting from hormonal dysregulation. In 40% of patients, diagnostic MRI is inconclusive as microadenoma by definition are <10mm and not always sufficiently contrasting. We here introduce a novel method for detection of microadenoma by O-(2-[18F]-fluoroethyl)-L-tyrosine ([18F]FET) PET/MRI.

Methods

Patients with suspected microadenoma underwent PET/MR-imaging at 20 minutes post-injection of 200 (median, range 50-207) MBq [18F]FET. A positive scan was defined as focal uptake exceeding local background (i.e., normal pituitary tissue). Outcomes were compared with results of selective inferior petrosus sinus sampling (IPSS), post-operative pathology reports, and clinical follow-up.

Results

Nineteen patients, 73.7% female, median age 56 (11-68), with Cushing's disease (n=12; 63.2%) or acromegaly (36.8%) but with a negative/inconclusive MRI were included. Fifteen patients (78.9%; 10 Cushing, 5 acromegaly) showed positive focal [18F]FET PET/MRI uptake. Four patients underwent surgery upon which pathology confirmed presence of an adenoma. Nine out of eleven Cushing patients also had positive IPSS, however, in five IPSS could not differentiate between left/right, and in two the designated side by IPSS did not correlate with imaging. In the

patients with a negative [18F]FET PET/MRI, one proved true-negative after surgery, one was diagnosed with a Rathke's cleft/non-metabolic cystic adenoma instead, one appeared to have minimal symptoms that not required therapy, and one had a later confirmed microadenoma that was possibly not detected by [18F]FET PET/MRI because of ACTH normalizing medication at the time of the scan.

Conclusion

[18F]FET PET/MR-imaging shows high accuracy for localizing microadenoma in patients with hormonal dysregulation. The diagnostic yield of this hybrid imaging technique showed to exceed that of MRI alone and IPSS. This novel approach herewith provides an important addition for planning of selective transsphenoidal adenomectomy.

s.veldhuijzenvanzanten@erasmusmc.nl ♦

[18F]MFBG PET/CT as promising new neuroblastoma specific imaging – a prospective feasibility study compared to [123I]MIBG SPECT/CT

A. Samim[1,2], T. Blom[1], A.J. Poot[1,2], N. Tolboom[1,2], A.J.A.T. Braat[1,2], M.M. van Noesel[1,2], M.G.E.H. Lam[1,2], A.D. Windhorst[3], M. Fiocco[1,4], G.A.M. Tytgat[1,2*], B. de Keizer[1,2*]
*** G.A.M. Tytgat and B. de Keizer share senior co-authorship**
[1]Princess Máxima Centre for Paediatric Oncology, Utrecht, [2]Division Imaging & Oncology, UMC Utrecht, [3]Department of Radiology & Nuclear Medicine, Cancer Centre Amsterdam, Amsterdam UMC, [4]Mathematical Institute, Leiden University

Background and Aims

Meta-[18F]fluorobenzylguanidine ([18F]MFBG), the fluorine-18 labeled analogue of [123I]MIBG, is a new tracer for imaging of neuroblastoma. It allows for fast, high-resolution PET imaging in a single day protocol without requiring thyroid blocking medication. The aim of this study was to investigate the feasibility and diagnostic performance of [18F]MFBG PET/CT compared to [123I]MIBG scanning in patients with neuroblastoma.

Methods

From July 2020 to June 2021, we performed 20 paired total body [18F]MFBG PET/CT and [123I]MIBG scans (total body scintigraphy and SPECT/CT) in 14 patients (13/14 INRG stage M, median age 4.3 years, range 0.17–16 years). Two independent readers and a third consensus reader assessed skeletal lesions (using the SIOPEN skeletal segments and score) and soft tissue lesions.

Results

Compared to [123I]MIBG scanning, [18F]MFBG PET/CT detected more lesions (both skeletal and soft tissue lesions) in 75% (15/20), equal in 20% (4/20) and less in 5% (1/20) of the scans. [18F]MFBG PET/CT detected more skeletal lesions in 55% (11/20), equal in 30% (6/20), and less in 15% (3/20) of the scans. [18F]MFBG PET/CT detected skeletal lesions in 40 segments that were negative on [123I]MIBG scanning (in 11/20 paired scans). There were only 4 [123I]MIBG positive/[18F]MFBG negative segments. The median effective dose of [18F]MFBG was significantly lower than [123I]MIBG (0.9 vs. 3.3 mSv, respectively, $P<0.001$). The majority (8/10) of patients who required sedation for [123I]MIBG scanning, were able to undergo [18F]MFBG PET/CT without sedation. We observed no adverse events related to [18F]MFBG injection.

Conclusions

The results of this pilot study indicate that [18F]MFBG PET/CT is safe and feasible in pediatric patients with neuroblastoma and has superior tumor detection capability compared to [123I]MIBG scanning. [18F]MFBG PET/CT shows promise to become future standard of care.

a.samim-4@prinsesmaximacentrum.nl ♦

[18F]FDG-PET/MR for the determination of antibiotic treatment response in necrotizing external otitis

W.L. van der Meer[1,5], C, Mitea[1], J.J. Waterval[2,5], H.P.M. Kunst[2,3,4,5], A.A. Postma[1,4,5]
[1]Department of Radiology & Nuclear Medicine, Maastricht University Medical Centre, [2]Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Maastricht University Medical Centre, [3]Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Radboud Institute for Health Sciences, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, [4]School for Mental Health & Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, [5]Dutch Academic Alliance Skull Base Pathology, Maastricht University Medical Centre, Radboud University Medical Centre, Maastricht/Nijmegen

Purpose or learning objective

Necrotizing external otitis (NEO) is a rare and serious complication of external otitis. The determination of treatment response is difficult to establish clinically. This study demonstrates the role of standardized uptake values (SUV) on [18F]FDG-PET/MR for the determination of antibiotic treatment response.

Methods or background

Patients with NEO that underwent a diagnostic and follow-up [18F]FDG-PET-MR between 2016-2019

were included. [^{18}F]FDG-PET/MR scans acquired within 14 days of CT diagnosis were regarded as diagnostic, and after 14 days as follow-up. The SUV max of the affected and the unaffected ear were measured by a nuclear medicine specialist. The imaging findings were correlated with clinical response outcomes.

Results or findings

In total 22 PET/MR scans from 11 patients were included. The average time between scans was 149 days. Diagnostic and follow-up [^{18}F]FDG-PET/MR scans showed a higher SUV max of the ear affected with NEO in comparison to the unaffected ear. Overall, SUV_{max} (7.6 ± 2.1) of the affected ear is the highest within the first 14 days after NEO diagnosis in comparison to the healthy ear (2.1 ± 0.7). The SUV difference of the affected ear (2.8 ± 0.8) in comparison to the healthy ear (2.0 ± 0.9) persists, although no longer statically significant after successful antibiotic treatment.

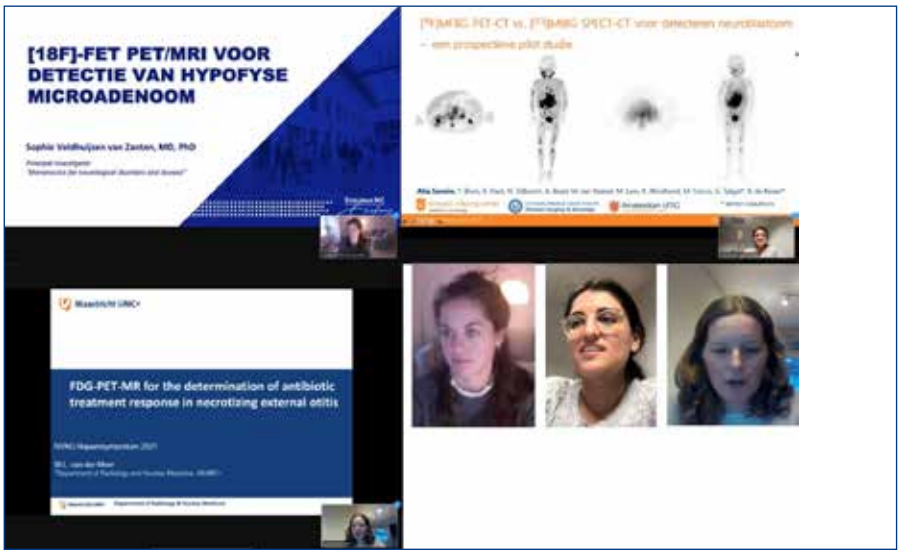
Conclusion

SUV measurements on [^{18}F]FDG-PET/MR are correlated with clinical response outcomes after antibiotic treatment for necrotizing external otitis. Close collaboration with treating clinical physicians is advised, as the interpretation of SUV values is dependent upon knowledge of time of diagnosis, clinical patient status, and start and cessation of successful antibiotic treatment.

Limitations

A small number of patients affected with NEO was included, as not every known patient received both a diagnostic and a follow-up [^{18}F]FDG-PET-MR.

lieke.vander.meer@mumc.nl ♦



Presentaties en sprekers van de tweede middagsessie van het najaarssymposium van de NVNG.

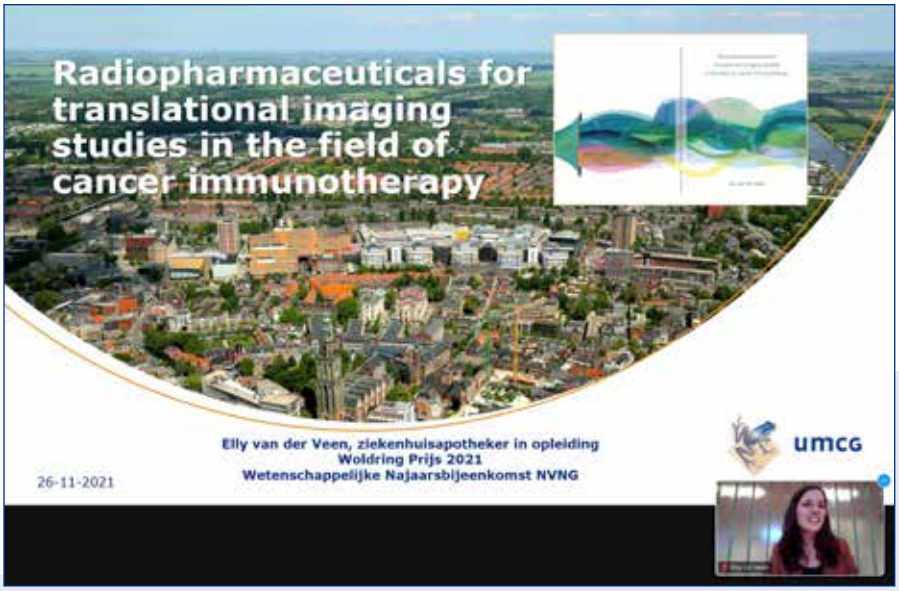
Terugkijken van de webinar met de presentaties van de vrije inzendingen van de wetenschappelijke NVNG-najaarsbijeenkomst van 26 november 2021 is mogelijk via de volgende link: *https://www.nvng.nl/nascholing/wetenschappelijke-ontmoetingen*

ELLY VAN DER VEEN WINT WOLDRING PRIJS 2021

Tijdens de online gehouden wetenschappelijke najaarsvergadering van de NVNG op 26 november jl. maakte de voorzitter van de jury, dr. Vivian Bongers, bekend dat de Woldring Prijs 2021 naar dr. Elly van der Veen ging. Haar proefschrift getiteld "Radiopharmaceuticals for translational imaging studies in the field of cancer immunotherapy" werd uitverkozen uit zeven inzendingen. Elly van der Veen verdedigde haar proefschrift op 8 juli 2020 aan de Rijksuniversiteit Groningen en had als promotors prof. dr. E.G.E. de Vries en prof. dr. M.N. Lub-de Hooge. Hoewel de Woldring Prijs 2021 via teleconferentie werd aangekondigd vond de uitreiking fysiek plaats. Zoals te zien op onderstaande foto ontving Elly van der Veen de prijs uit handen van de voorzitter van de sessie, dr. Hendrikus Boersma. De samenvatting van het proefschrift van Elly van der Veen werd gepubliceerd in de editie van september 2020 van het TvNG *(https://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/september-2020-volledige-uitgave-18-artikelen)*. Meer over de geschiedenis van de Woldring Prijs is te vinden op *https://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl/de-woldring-prijs-toen-en-nu.*

Voor informatie over het reglement van de Woldring Prijs zie: *www.nvng.nl/commissies/woldring-prijs.*

Elly van der Veen ontvangt de Woldring Prijs 2021 uit handen van de voorzitter van de sessie dr. Hendrikus Boersma tijdens het najaarssymposium van de NVNG.



Online presentatie Elly van der Veen n.a.v. Woldring Prijs 2021.

Aankondiging

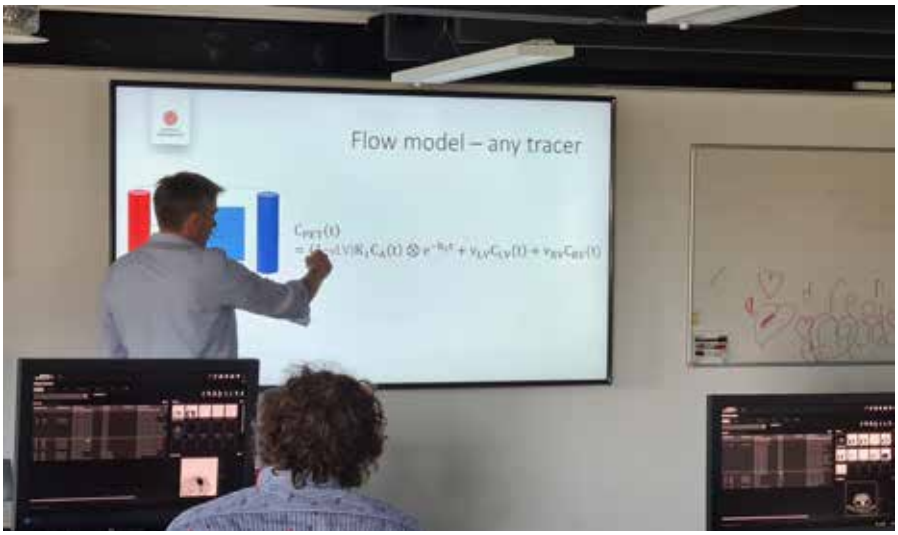
Het CWO-voorjaarssymposium van de NVNG zal worden gehouden op 10-6-2022 met als thema "Theranostics". Beoogde locatie: Gelre Ziekenhuis te Apeldoorn met ook de mogelijkheid om het symposium digitaal bij te wonen. Verdere details volgen op de internetsites van de NVNG en TvNG.

Alkmaar cardiac PET/CT workshop

Locatie:
Noordwest Ziekenhuis groep, Alkmaar

Data:
2 en 3 september 2021

Cursusleider:
Sergiy Lazarenko, PhD, klinisch fysicus



Daags na de zomervakantie is de tijd eindelijk gekomen voor de eerste fysieke nascholing sinds hele lange tijd. Uiteraard met een beperkt aantal deelnemers en de nodige aanvullende maatregelen, maar dat neemt de indruk niet weg dat dit wellicht een start markeert van een nieuw tijdperk, waarin COVID-19 nog alomtegenwoordig is, maar langzaamaan de sociale aspecten van de nascholing weer aanwezig zullen zijn. En die indruk wordt versterkt door de circa 30 deelnemers die voorafgaand aan de start van de nascholing in de foyer onder het genot van een bak koffie en welkomstappelflap enthousiast 'hoe-gaat-hets?' staan uit te wisselen. Ook 'how-are-you?' overigens, want het deelnemersveld is internationaal met deelnemers uit Nederland, België, Denemarken, Zweden en Polen.

Wanneer de tweede editie van de 'Alkmaar cardiac PET/CT workshop' aanvangt met de eerste woorden door professor Slart, blijkt al gauw dat de cursus niet alleen qua nationaliteit breed gedragen is, maar ook qua vakgebied van de deelnemers. Er zijn nucleair geneeskundigen en nucleair radiologen, klinisch fysici, cardiologen en promovendi die hun interesse in de cardiac PET/CT willen laten blijken door deelname, vergezeld door een kleine selectie aan industriële partners. Dit wordt weerspiegeld door het gevarieerde karakter van de onderwerpen die de eerste ochtend aan bod komen: de basale anatomie van het hart, de keuze voor de juiste stress agentia, patiëntselectie, uitvoer, acquisitie én interpretatie van perfusie cardiac PET/CT en tot slot de do's and don'ts betreffende beeldvorming van het hart met 2-[^{18}F]FDG. Ondanks het diverse palet aan onderwerpen is het niveau van de sprekers continu hoog en het Engels goed te volgen.

Na de lunch verplaatst de groep zich naar het opleidingscentrum van het ziekenhuis, waar aan de hand van casuïstiek de bovenstaande onderwerpen kort de revue passeren. Hoewel het eerste gedeelte van deze sessie wat rommelig is vanwege de onvermijdelijke ICT- problematiek wordt wel een goed beeld geschetst van de praktijk van perfusie cardiac PET/CT. Gedurende de sessie wordt de variatie erin gehouden door collega van der Zant met een presentatie over 'stent side branch

occlusion'. Aansluitend vind een bezoek aan het cyclotron plaats, waarbij nog aandacht wordt gevraagd voor de bereiding van de tracers en het gebruik van AI in cardiac perfusie PET/CT.

Dag 2 van de cursus heeft een vergelijkbare indeling met in de ochtend een 'congres' programma met sprekers en 's middags een hands-on sessie. Helaas wordt de presentatie over de laatste ontwikkelingen aangaande [^{18}F] flurpiridaz geschrapt en ontbreekt de vertegenwoordiging van GE binnen de selectie van commerciële partijen, waardoor het vooralsnog onduidelijk blijft wat de status van deze lang verwachte tracer is. De middag sessie wordt afgesloten door een uitgebreid overzicht van de kwantitatieve aspecten van PET binnen de cardiologie door professor Lubberink uit Uppsala en hoewel informatief, had dit taaie onderwerp iets eerder op de dag misschien beter gepast.

Concluderend betreft het een zeer informatieve, gevarieerde en kwalitatief hoogstaande cursus die door iedereen met enige interesse in de nucleaire cardiologie goed gesmaakt zal worden. De sociale interactie die voor het eerst sinds tijden weer mogelijk is op een dusdanige wijze, geeft het evenement nog eens extra cachet, maar ook in een volstrekt virtuele setting zou de workshop aanbevelenswaardig zijn.

b.bulten@skbwinterswijk.nl ♦

Exploring drug safety of radiopharmaceuticals

N. Schreuder, PharmD, PhD
October 15, 2021
University of Groningen

Promotors:
Prof. E.P. van Puijenbroek, MD, PhD
Prof. J.G.W. Kosterink, PharmD, PhD

Co-promotor:
P.L. Jager, MD, PhD

Nuclear medicine provides essential information for diagnosis and treatment of patients. The field relies on radiopharmaceuticals. During the past decades, radiopharmaceuticals have proven to be very safe. Undoubtedly, the reason for this is that radiopharmaceuticals generally do not have a pharmacologic effect due to use in very low quantities—in the range of micrograms. Despite the fact that radiopharmaceuticals have an excellent safety profile, relatively little is known about adverse events, interactions and use in some specific patient groups. Research on these aspects of drug safety in radiopharmaceuticals can help to gain more knowledge and improve the drug safety of radiopharmaceuticals. For this reason, we studied drug safety issues of radiopharmaceuticals, with the main topics being adverse reactions, interactions with drugs, and considerations in specific patient populations.

Adverse reactions

The first drug safety topic we cover concerns adverse reactions with the use of radiopharmaceuticals. In a systematic review we found a very low median frequency for adverse events in diagnostic radiopharmaceuticals reported in literature of 0.0016%. Most reported adverse events are skin disorders (such as rash and itching) and general disorders (such as fever). Interestingly, very little attention has been paid to the patient's experience with adverse events from radiopharmaceuticals.
In order to study adverse events of radiopharmaceuticals from a patient perspective, we developed a validated questionnaire with input from patients undergoing a nuclear medicine examination. Subsequently, we used the developed questionnaire in a larger study of 1,002 patients in a regional hospital in the Netherlands (Isala Hospital in Zwolle). In this study we aimed to determine the characteristics and frequency of patient-reported adverse events of radiopharmaceuticals and to assess the outcome of these adverse events from the patient's perspective. Using the questionnaire, we collected patient-reported information on adverse events that patients attributed to the radiopharmaceutical; we included events that occurred immediately after administration of the radiopharmaceutical as well as those that occurred later. Two independent researchers analysed, coded, and assessed the adverse events for causality. Most patient-reported adverse events of radiopharmaceuticals were a hot feeling, a sense of oppressed breathing, chest discomfort, headache, and fatigue. Of the patient-reported adverse events, 43.0% were possibly or probably causally related to radiopharmaceuticals. The other adverse events were not or were unlikely to be causally related to radiopharmaceuticals. We found the frequency of patient-reported adverse drug reactions to diagnostic radiopharmaceuticals to be 2.8%. This is higher than the frequency of 0.0016% as we found in the literature. No important medical events were related to the administration of diagnostical radiopharmaceuticals. Most adverse events (80%) occurred shortly after administration of the radiopharmaceutical and resolved within a few hours. Some events (20%) emerged after patients had left the nuclear medicine department, took longer to resolve, and sometimes (27.5%) prompted the patient to consult a healthcare professional.
Our study findings imply that adverse events of diagnostic radiopharmaceuticals, as experienced by patients, are more common than previously assumed. Our study shows that patients can provide useful information about radiopharmaceuticals adverse events, complementing the information available in the literature.

Interactions

The second drug safety topic we cover concerns interactions with other drugs. One well-known interaction is the high uptake of [^{18}F]fluorodeoxyglucose ([^{18}F]FDG) in the colon seen on PET scans in patients using the oral antidiabetic drug metformin. Although healthcare professionals do not generally use [^{18}F]FDG PET to study primary colorectal cancer, the increased uptake of [^{18}F]FDG in the colon could still obscure

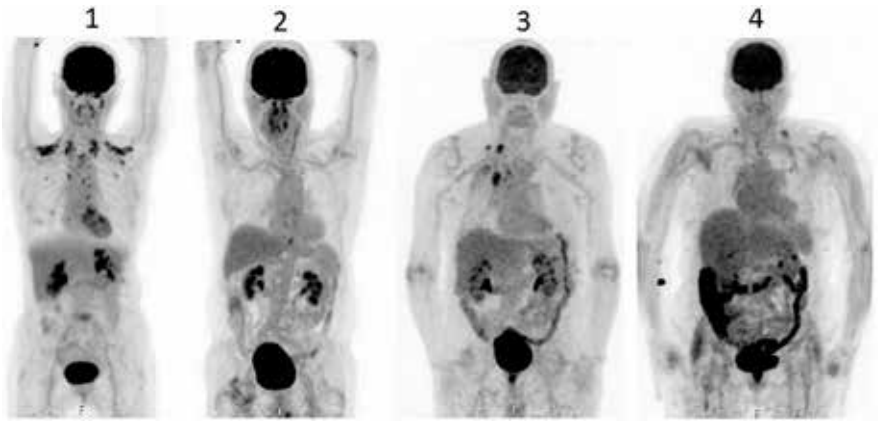


Figure 1. [^{18}F]FDG PET/CT images of four patients from our study with different grades of [^{18}F]FDG uptake in the colon, from left to right, corresponding to the four-point scale method of Gontier et al. [1]

lesions and cause findings to be missed. While several studies recommended that metformin should be discontinued before the [^{18}F]FDG PET scan, there is no consensus on the optimal discontinuation period. We therefore examined whether discontinuing metformin for at least 48 hours prevents metformin-induced [^{18}F]FDG uptake in all segments of the colon. For this, we included patients with type 2 diabetes who were using metformin before undergoing an [^{18}F]FDG PET/CT scan and created two groups: patients who discontinued metformin for less than 48 hours and patients who discontinued metformin for between 48 and 72 hours. We included a control group comprised of non-diabetic patients who were not using metformin before undergoing an [^{18}F]FDG PET/CT. We visually scored the uptake of [^{18}F]FDG in four segments of the colon (figure 1). We found that discontinuing metformin for 48 hours before undergoing an [^{18}F]FDG PET/CT still gives a high uptake in the distal parts of the colon when compared with non-diabetic patients who are not using metformin. This raises the question of whether patients should discontinue metformin even longer than 48 hours. However, longer discontinuation periods may not be feasible for patients and could influence their diabetic control and health. Discontinuing metformin for 48 hours did normalise colonic uptake in the more proximal segments of the colon and thus 48 hours seems to be useful.

Specific patient populations

A third and final drug safety topic we cover is the safe use of radiopharmaceuticals in specific patient populations. For patients with renal insufficiency or patients carrying the acute porphyria gene, clear recommendations are not yet available. For this reason, we have further investigated the use of radiopharmaceuticals in these two specific patient populations.
The acute porphyrias are a group of rare metabolic disorders of the haem biosynthetic pathway. Carriers of the acute porphyria gene are prone to acute attacks, which can be precipitated by drug exposure. The symptoms of an attack of acute porphyria may include severe abdominal pain, constipation, nausea, confusion, and seizures. These attacks can be life-threatening. Hence, knowing whether a drug is safe for carriers of acute porphyria genes is important. We assessed radiopharmaceuticals on their porphyrogenicity, i.e., the potential of a drug to induce an attack. For this assessment, we used an algorithm for predicting the risk that a certain drug may activate the disease in a gene carrier of acute porphyria. We based our assessment on information about metabolism, (particle) size, and plasma concentration of the drug. Of the 41 radiopharmaceuticals assessed, most radiopharmaceuticals are probably safe to use. We classified five radiopharmaceuticals ([^{131}I]Iodomethyl norcholesterol, [^{99m}Tc]Tc-mebrofenin, [^{99m}Tc]Tc-phytate, [^{99m}Tc]Tc-sestamibi and [^{201}Tl]Tl-chloride) as possible porphyrogenic and concluded they should not be prescribed for patients suffering from acute porphyria unless an urgent indication is present and no safer alternative is available. In such cases, potential users should seek advice from a porphyria expert; preventive measures may be required.
Another specific group of patients where extra precautions may be needed are those suffering from renal insufficiency. As renal insufficiency will reduce excretion and elevate plasma concentrations of some pharmaceuticals and their metabolites, dose adjustment of the radiopharmaceutical may be necessary, especially when cleared by the kidney. However, standards for dosing of radiopharmaceuticals in renal insufficient patients are still lacking. We performed a systematic review aiming to provide dose recommendations of radiopharmaceuticals in renal insufficient patients. Surprisingly, we could find no consistent recommendations about radiopharmaceutical dosing in patients with renal insufficiency. Although some studies mention difficulties with dosing in patients with insufficiency in renal function, information about only a few radiopharmaceuticals is available and recommendations are often contradictory.

nanno.schreuder@ge.com ♦

Reference

- Gontier E, Fourme E, Wartski M, et al. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:95-9

[^{18}F]Fluoroform - a versatile building block for PET tracer synthesis

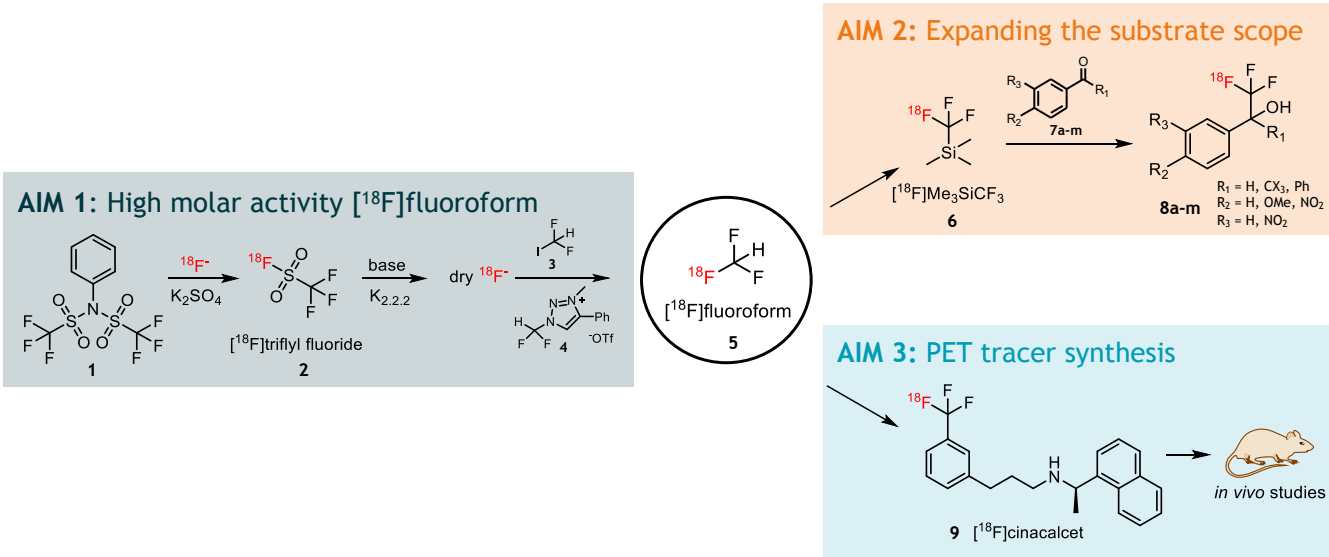
A. Pees, PhD
October 25, 2021
Vrije Universiteit Amsterdam (cum laude)

Promotors:
D.J. Vugts, PhD
Prof. A. D. Windhorst, PhD

The functional imaging technique positron emission tomography (PET) is based on the use of radiolabelled compounds, so called PET tracers. They consist of a molecular structure, e.g. a ligand binding to a specific target, and a positron-emitting radionuclide that is detected by the PET scanner. One of the most used radionuclides for PET is fluorine-18, because of its convenient half-life (110 min) and good decay characteristics. To introduce fluorine-18 into the molecular structure of interest, different strategies can be pursued. Our strategy is the use of [^{18}F]fluoroform, a fluorine-18 labelled building block, to introduce radioactive CF_3 groups into the tracer molecules (^{18}F-trifluoromethylation). The CF_3 group is a common motif in drugs and therefore, ^{18}F-trifluoromethylation potentially gives access to a huge variety of new PET tracers. However, to be able to fully exploit this building block for PET tracer synthesis, two main shortcomings needed to be addressed: A) [^{18}F]fluoroform typically shows a low molar activity, and B) there is only a limited spectrum of ^{18}F-trifluoromethylation strategies available so far, meaning that the radioactive CF_3 group cannot be introduced in a wide array of molecular structures.

High molar activity [^{18}F] fluoroform

Fluorine-18 is most commonly obtained as aqueous [^{18}F]fluoride from a cyclotron and needs to be activated before its use in the radiolabelling reaction. The activation step typically entails the use of substantial amounts of base and cryptand, which remain present in the subsequent radiolabelling reaction. [^{18}F]Fluoroform precursors however are unstable in presence of base,



Scheme 1. Schematic overview of the content of this thesis.

causing the low molar activity typically observed for [^{18}F]fluoroform. We therefore developed an alternative [^{18}F]fluoride activation strategy based on [^{18}F]triflyl fluoride that enabled the use of less base and cryptand. Gaseous [^{18}F]triflyl fluoride can be formed by reacting bistriflate **1** with aqueous (non-activated) [^{18}F]fluoride and can be distilled into a dry organic solvent containing base and cryptand where it releases reactive [^{18}F]fluoride (see Scheme 1). The excellent reactivity of the obtained [^{18}F]fluoride was demonstrated in various model reactions with aromatic and aliphatic precursors (not shown). Besides being quick (5 min) and high yielding (up to 95%), the method proved to be highly flexible in terms of type and amount of base, cryptand and organic solvent.

Having developed this new strategy to obtain reactive [^{18}F]fluoride, we focussed on the optimisation of the [^{18}F]fluoroform synthesis towards high molar activity. Stability studies with the labelling precursor difluoroiodomethane **3** showed that reduction of the amount of base and cryptand led to improved precursor stability. We therefore explored the influence of various reaction parameters including base and cryptand on the [^{18}F]fluoroform synthesis and studied the radiochemical yield and molar activity while using [^{18}F]triflyl fluoride as a source of reactive [^{18}F]fluoride. The study revealed that indeed the molar activity of [^{18}F]fluoroform could be improved by reducing the amount of base and cryptand. Furthermore, 80 °C was established as the optimal reaction temperature. Under optimal reaction conditions radiochemical yields of around 40% and molar activities close to 100 GBq/μmol were obtained. The optimised synthesis procedure was automated on a commercially available radiochemistry synthesizer (Neptis® Perform) to facilitate the use of this method in other PET centres.

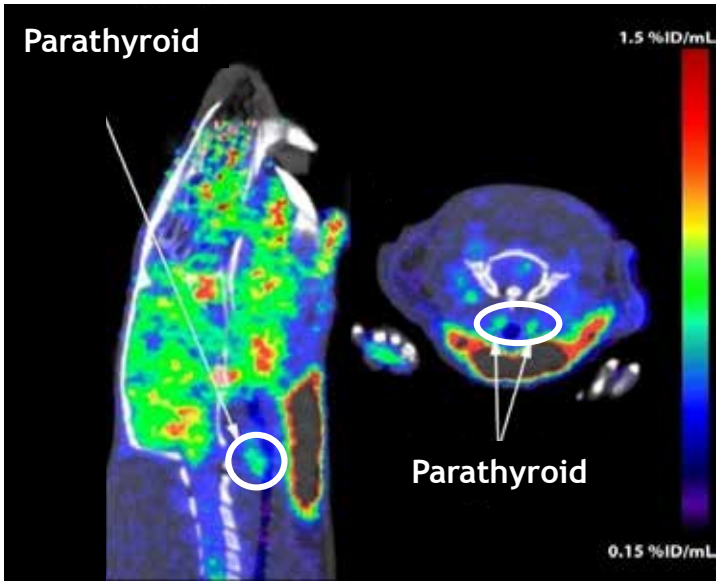


Figure 1. PET/MRI image of [^{18}F]cinacalcet in a healthy Wistar rat.

Besides difluoroiodomethane, we also studied 1-(difluoromethyl)-3-methyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-3-ium triflate **4** as a new [^{18}F]fluoroform precursor. Stability studies of the precursor and optimisation of the [^{18}F]fluoroform formation showed similar trends as for difluoromethane: reduction of base and cryptand amounts led to increased precursor stability and high molar activities of [^{18}F]fluoroform. The automated synthesis provided [^{18}F]fluoroform with some of the highest molar activities observed so far (153±14 GBq/μmol, dc, EOS). Compound **4** was therefore found to be a valuable alternative to the already established precursors.

Expanding the substrate scope

The Ruppert-Prakash reagent (Me_3SiCF_3) is one of the most important trifluoromethylation agents in organic chemistry and has been used for numerous trifluoromethylation strategies. We therefore envisioned that developing a fluorine-18 labelled version of this important trifluoromethylation agent would be an excellent starting point to translate the trifluoromethylation strategies from organic chemistry to fluorine-18 chemistry and expand the substrate scope of ^{18}F-trifluoromethylation. [^{18}F]Me_3SiCF_3 was synthesised by reaction of [^{18}F]fluoroform with trimethylsilyl chloride and was obtained with radiochemical yields of 85-95% and radiochemical purities of >95%. It was reacted in a simple model reaction with a range of aromatic aldehydes and ketones (**7a-m**) and proved good reactivity and a complementary substrate scope to previously reported methods.

PET tracer synthesis

The final part of my thesis describes the application of the high molar activity [^{18}F]fluoroform strategy in the synthesis of a new PET tracer, [^{18}F]cinacalcet. Cinacalcet is a drug binding to the calcium-sensing receptor of the parathyroid glands, an important regulator of blood calcium levels. In parathyroid hyperplasia the parathyroid glands are overactive and need to be surgically removed, requiring precise pre-operative localisation. Currently used techniques, such as ultrasound, MRI, SPECT/CT, and [^{18}F]fluorocholine PET still show

limited sensitivity in multigland disease. Therefore, we developed [^{18}F]cinacalcet as a tracer to image the overactive parathyroid glands and aid in the localisation of the glands for surgery. The synthesis of [^{18}F]cinacalcet was achieved by aromatic ^{18}F-trifluoromethylation of a boronic acid precursor using high molar activity [^{18}F]fluoroform (see scheme 1). [^{18}F]Cinacalcet was obtained with an overall radiochemical yield of 8±4% (dc) and a molar activity of 40±11 GBq/μmol within 1 hour (n=7). A biodistribution and metabolite study was performed in healthy rats, showing decent uptake in the parathyroid glands (see figure 1) and fast blood metabolism.

In conclusion, we were able to address and overcome the main challenges associated with the use of [^{18}F]fluoroform as fluorine-18 labelled building block for PET tracer synthesis and made a big step towards future clinical application.

anna.pees@camh.ca ♦

Adres Bliek 14, 4941 SG Raamsdonksveer
Telefoon 0162-729102
E-mail info@pi-medical.nl
Website www.pi-medical.nl

PI MEDICAL

ISO-9001:2015

SPECIALIST IN MEDICAL IMAGING
High level service with a personal touch

PI Medical is your partner for products in the Medical Imaging departments.
From small syringe shields to automatic dispense systems for PET isotopes.
The term radiation has a special meaning for us.
We have products to measure it, shield it and dispense it.
We even have sealed sources for QC on PET-CT and SPECT-CT systems

Our focus is to provide service of a very high standard.
Thereby we chose high quality products.
Products that we believe in.
We are ISO certified and have qualified and trained service technicians for repairs and maintenance of our products.
Please visit our website and contact us if you are interested in one of our products.

New epidemiological and PSMA expression based insights in salivary gland tumors

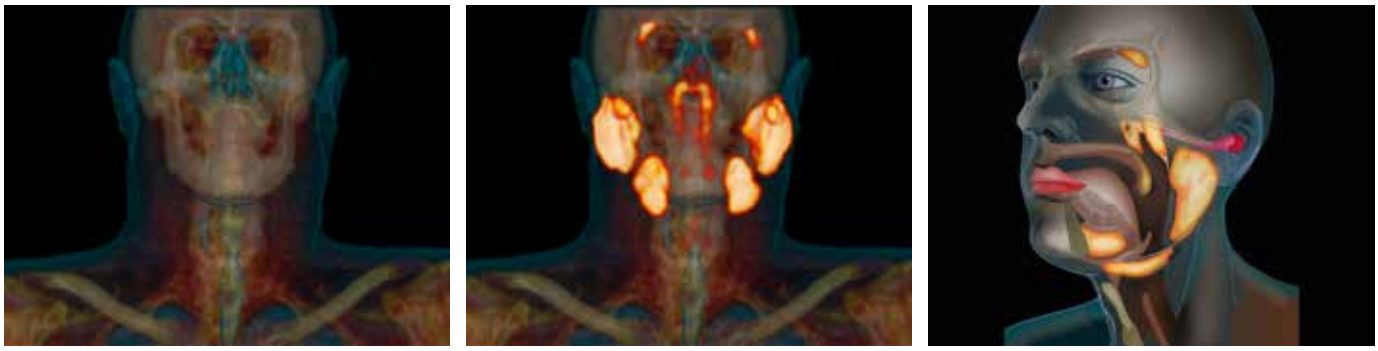
M.H. Valstar, MD, PhD
November 22, 2021
Universiteit van Amsterdam

Promotores:
Prof. L.E. Smeele, MD, PhD
Prof. A.J.M. Balm, MD, PhD

Copromotores:
M.F. van Velthuysen, MD, PhD
W.V. Vogel, MD, PhD

Speekselkliertumoren zijn zeldzaam. Ondanks deze beperking voor onderzoek, hebben een bijna unieke landelijk dekkende pathologieregistratie en nucleair geneeskundige ontwikkelingen recentelijk geleid tot nieuwe inzichten. Dit heeft deuren geopend naar nieuw onderzoek naar verbetering van bestaande en ontwikkeling van nieuwe therapeutische mogelijkheden. Speekselkliertumoren zijn voor het overgrote merendeel (85 procent) benigne. Meestal gaat het om een pleiomorf adenoom. Ondanks een potentie tot maligne ontaarding en risico op een vaak multinodulair lokaal recidief, is er betrekkelijk weinig bekend over de epidemiologie op nationale schaal aangezien deze tumoren niet worden geregistreerd in de internationale of landelijke kankerregistraties. Dankzij de internationaal bijna unieke pathologieregistratie (PALGA) en de Nederlandse kankerregistratie (NKR; IKNL) is uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar deze bijzondere tumor in Nederland echter wèl mogelijk. Dit nieuwe perspectief maakt het mogelijk lang bestaande vragen te beantwoorden.
Door recentelijke ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde zijn echter ook nieuwe prikkelende vragen ontstaan op speekselkliergebied, met name in relatie tot radiotherapie bij hoofd-halskanker. Prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA), dat niet alleen op prostaatkanker maar ook op speekselklieren tot expressie komt, kan toegevoegde waarde hebben in de hoofd-halsoncologie middels PET/CT-imaging (PSMA PET/CT). Dit type beeldvorming, gebruikt voor de detectie en her-stadiëring van prostaatcarcinoom, zou bruikbaar kunnen zijn voor gepersonaliseerde radiotherapie-planning rekening houdend met individueel gelokaliseerde speekselklieren. Op therapeutisch vlak zou er misschien een rol kunnen zijn voor [^{177}Lu]Lu-PSMA bij gemetastaseerd speekselkliercarcinoom.

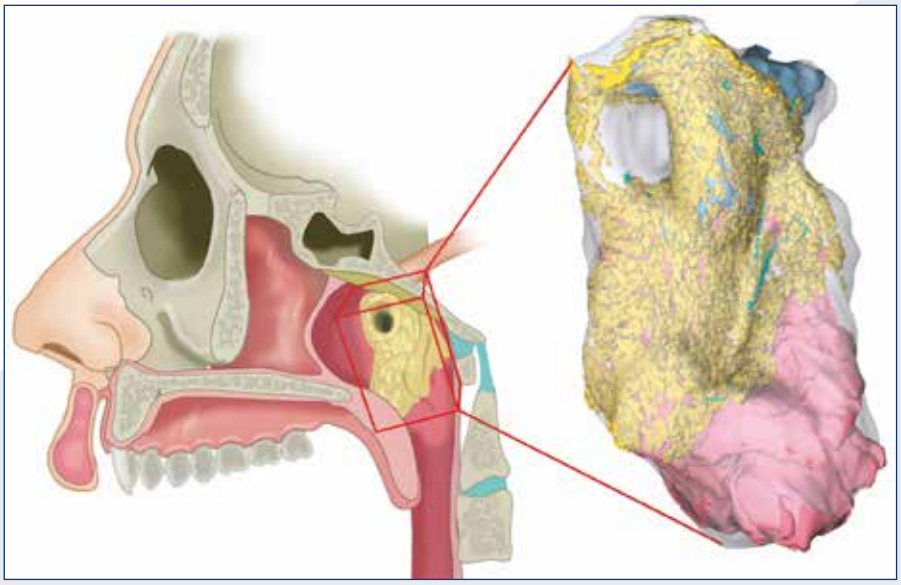
Een nieuw epidemiologisch perspectief: Uit PALGA-data van een landelijk cohort pleiomorf adenomen (n=3506) bleek de Europees gestandaardiseerde incidentie (ESR) 4,5 per 100.000 persoon-jaren te zijn, oftewel: ruim 750 tumoren per jaar in Nederland (1). Hierbij was sprake van een groeitrend van 1% per jaar met een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van 0,2-1,8. De man/vrouw-ratio van 1:1,43 was opmerkelijk en suggereerde een hormonale invloed. Maligne transformatie werd geregistreerd bij 0,15% van de primaire tumoren en 3,2% van recidieven. De recidiefkans die 6,7% na 20 jaar bedroeg, was (multivariaat) geassocieerd met een aantal factoren: positieve en onzekere resectiemarges, een jongere leeftijd bij diagnose en localisatie in de grote speekselklieren. Door deze resultaten in een gezamenlijk cohort (n=9003) samen met Deense landelijke data te analyseren kon het natuurlijke beloop van het zeldzame recidief pleiomorf adenoom nader worden onderzocht. Na operatie van het eerste recidief was de kans op een tweede recidief 32,4%, waarvan 6,7% maligne ontaard was.
De eerdergenoemde hormonale rol bij het optreden van speekselkliertumoren werd aannemelijk gemaakt, door een epidemiologisch aangetoonde verhoogde kans op borstkanker na een doorgemaakt pleiomorf adenoom of speekselkliercarcinoom onder Nederlandse vrouwen (2). De borstkankerincidentie was 1,48 (95% BI 1,16-1,86) keer hoger bij patiënten na een pleiomorf adenoom dan de verwachte incidentie in de algemene populatie. Na een doorgemaakt speekselkliercarcinoom was dit 1,59 keer hoger (95% BI 1,19-2,09). Deze bevinding noodzaakt niet tot een nieuw screenings protocol, maar wel tot alertheid tijdens follow-up. Ook nodigen de resultaten uit tot nader onderzoek van de achtergronden van de bevindingen.
Niet alleen hormonale aspecten, maar ook genetische aspecten zijn bij deze speekselkliertumor intrigerend. Wat er precies gebeurt bij het proces van maligne ontaarding van een



Figuur 1. Blanco PET/CT (A); PSMA PET/CT (B); Artist impression glandulae tubarialis (C).

pleiomorf adenoom was niet eerder aangetoond. Daartoe zijn voor het eerst alle genetische stappen in maligne ontaarding van deze tumor in kaart gebracht in opeenvolgende recidieven van één patiënt. Gedetailleerde moleculaire analyse onthulde bij het pleiomorf adenoom de karakteristieke *LIFR/PLAG1* translocatie, met daarnaast optreden van een *PIK3R1* frameshift mutatie en verschillende allel instabiliteiten. Opeenvolgende maligne recidieven toonden naast de genoemde bevindingen een TP53 mutatie.

Een nieuw nucleair geneeskundig perspectief: Dat door als het ware steeds verder in te zoomen ontdekkingen kunnen worden gedaan is natuurlijk geen verrassing. Maar wel bijzonder zijn verrassende ontwikkelingen van het "uitgezoomde" perspectief dat PSMA PET/CT biedt. In de hoofd-halsoncologie was eerder weinig aandacht besteed aan het feit dat het prostaat specifieke membraan antigeen ook speekselklieren visualiseert op PSMA PET/CT bij patiënten met prostaatkanker. Aan de hand van een systematische evaluatie van gescande prostaatkanker patiënten (n=30) werden de fysiologische PSMA-ligand opnamedistributie-kenmerken in het hoofd-halsgebied beschreven (3). De grote en kleine speeksel- en seromuceuze klieren vertoonden consistent een hoge PSMA-ligand opname. De mean SUV_{max} ± 1 SD varieerde per klierlocatie: gl. parotis 12,3 ± 3,9; gl. submandibularis 11,7 ± 3,5; gl. sublingualis 4,5 ± 1,9; palatum molle 2,4 ± 0,5; pharynxwand 4,3 ± 1,3; neusmucosa 3,4 ± 0,9; supraglottische larynx 2,7 ± 0,7; gl. lacrimalis 6,2 ± 2,2. De parotis had de grootste interindividuele variatie in SUV_{max} (5,2-22,9) en de gl. sublingualis het grootste gemiddelde intra-individuele verschil (18,1%). Dit biedt potentieel nieuwe mogelijkheden zoals het kwantificeren van aanwezig klierweefsel en uiteindelijk individualisering van radiotherapie bij hoofd-halskanker.
Niet alleen kunnen de speekselklieren in beeld worden gebracht, maar ook het bestraalde gebied blijkt zich af te tekenen door verlies van PSMA-expressie en ligandbinding ter plekke. PSMA PET/CT kan dus als objectieve niet-invasieve methode gebruikt worden om stralingsschade aan de speekselklieren te visualiseren. In drie klinische casusbeschrijvingen correleerde de PSMA-liganddistributie met de radiotherapie dosisdistributie inclusief de dosisverdeling over de klier (4).
In aanvulling op het bestaande



Figuur 2. 3D-reconstructie van histologische coupes toont klierconglomeraat bij torus tubarius.

anatomische beeld van klierweefsel in de nasopharynx, bracht PSMA PET/CT een sterke concentratie rondom de torus tubarius in beeld. Een nieuwe interpretatie als bilaterale macroscopische speekselklierlocatie was niet ondenkbaar (figuur 1). Onderzoek naar de aanwezigheid, eigenschappen en potentiële klinische implicaties voor radiotherapie toonde aan dat: 1. Alle gescande patiënten (n=100) een afgegrensd dubbelzijdig PSMA-positief gebied hadden met een gemiddelde lengte van 4 cm; 2. PSMA voornamelijk tot expressie kwam in muceuze klieren, met afvoergangetjes, vooral gelegen bij de torus tubarius (figuur 2); 3. de gemiddelde radiotherapiedosis bij bestraalde hoofd-halskankerpatiënten (n=723) significant geassocieerd was met de door de behandelaar gerapporteerde xerostomie en dysfagie ≥ graad 2 na 12 en 24 maanden (5). Op basis van hun lokalisatie werden deze speekselklierconglomeraten voorlopig als glandulae tubariales geclassificeerd. We concluderen dat deze nieuwe bevinding een motief is voor verder anatomisch en functioneel wetenschappelijk onderzoek, daarbij dankbaar gebruikmakend van commentaren uit anatomische en klinische hoek: "The tubarial glands paper: a starting point."

m.valstar@nki.nl ♦

Referenties

1. Valstar M, de Ridder M, van den Broek E, et al. Salivary gland pleomorphic adenoma in the Netherlands: A nationwide observational study of primary tumor incidence, malignant transformation, recurrence, and risk factors for recurrence. Oral Oncol 2017;66:93-9
2. Valstar M, Schaapveld M, van den Broek E, et al. Risk of breast cancer in women after a salivary gland carcinoma or pleomorphic adenoma in the Netherlands. Cancer Med 2021;10:424-34
3. Klein Nulent TJW, Valstar MH, de Keizer B, et al. Physiological distribution of PSMA-ligand in salivary and seromucous glands of the head and neck on PET/CT. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2018;125:478-86
4. Valstar MH, Owers EC, Al-Mamgani A, et al. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography as a potential tool to assess and guide salivary gland irradiation. Phys Imaging Radiat Oncol 2019;9:65-8
5. Valstar M, de Bakker B, Steenbakkers R, et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. Radiother Oncol 2021;154:292-8

Seek and Destroy
Theranostics of hyperinsulinemic hypoglycemia using exendin-based tracers

M. Boss, PhD
Juni 9, 2021
Radboud University Medical Center Nijmegen

Promotor:
Prof. M. Gotthardt, MD, PhD

Co-promotores:
M. Brom, PhD
S. van Lith, PhD

Bij de zeldzame ziekte hyperinsulinemische hypoglykemie, leidt ongecontroleerde overproductie van insuline door de bètacellen in het pancreas tot gevaarlijk lage bloedsuikerniveaus. Hyperinsulinemische hypoglykemie in volwassenen (AHH) wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door een insulinoom. Congenitaal hyperinsulinisme (CHI), voorkomend in een focale of diffuse vorm, is de meest voorkomende oorzaak van hyperinsulinemische hypoglykemie bij kinderen, vaak pasgeboren baby's. Vanwege de ernstige symptomen hebben AHH en CHI een grote invloed op het leven van patiënten. Snelle en accurate diagnose is daarom essentieel. In het geval van AHH betekent dit gevoelige en accurate detectie en lokalisatie van insulinomen. In het geval van CHI is het maken van onderscheid tussen de focale en diffuse vorm van de ziekte belangrijk. Bij de focale vorm is ook de precieze lokalisatie van het focus essentieel. De diagnose van AHH en CHI worden momenteel bemoeilijkt door de beperkte sensitiviteit van de beschikbare beeldvormingstechnieken. Ook de behandeling van AHH en CHI is een uitdaging. Medicatie leidt tot ernstige bijwerkingen en operaties, de enige behandeling die tot genezing kan leiden, brengen een risico op complicaties met zich mee.
Exendin is een peptide dat specifiek bindt aan de glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) op de bètacellen in het pancreas. Dit proefschrift beschrijft het gebruik van op exendin gebaseerde signaalmoleculen voor diagnostische beeldvorming, intra-operatieve fluorescentie beeldvorming en receptorgerichte fotodynamische therapie (rtPDT) voor hyperinsulinemische hypoglykemie, als een middel om de uitdagingen bij de diagnostiek en therapie te overwinnen.

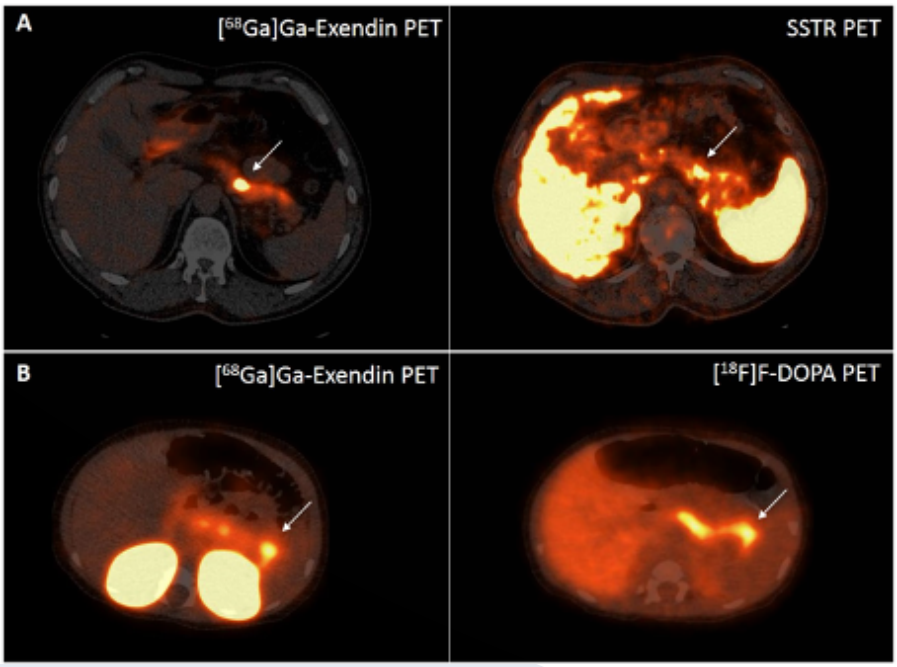
Niet-invasieve beeldvorming van hyperinsulinemische hypoglykemie

De huidige standaard niet-invasieve beeldvormingstechnieken gebruikt voor de detectie van insulinomen: CT, MRI en somatostatine-receptor (SSTR) PET, hebben beperkte sensitiviteit.
In dit proefschrift beschrijven we een prospectieve, multicenter studie waarin we de effectiviteit van [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT voor de detectie van insulinomen vergelijken met al deze standaard beeldvormingstechnieken in 42 patiënten met AHH. [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT presteerde beter dan alle andere beeldvormingstechnieken met een hogere accuraatheid en gevoeligheid. Verder was de beeldkwaliteit superieur ten opzichte van SSTR PET. Hiernaast onderzochten we de effectiviteit van [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT voor de detectie van de focale vorm van CHI. We vergeleken [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT met de standaard beeldvormingstechniek [^{18}F]F-DOPA PET in 19 CHI patiënten. We laten een betere beeldkwaliteit van [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET zien, leidend tot een betere diagnostische accuraatheid en zekerheid, wat helpt bij de planning van de chirurgische behandeling.
Het gebruik van [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET voor de diagnose van AHH en CHI brengt een stralingsdosis voor de patiënt met zich mee. We laten een dosimetrie studie zien, gebaseerd op humane [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET/CT beelden. Hierin vinden we dat de effectieve stralingsdosis voor zowel volwassenen als kinderen heel laag is, waardoor deze techniek veilig gebruikt kan worden.
Hiermee laat dit proefschrift de potentie zien van [^{68}Ga]Ga-NODAGA-exendin-4 PET om in de toekomst de primaire beeldvormingstechniek te worden voor zowel AHH als CHI.

Gerichte optische beeldvorming en fotodynamische therapie van insuline-producerende laesies

Zelfs na succesvolle pre-operatieve detectie van insulinomen en de focale vorm van CHI kan de chirurgische behandeling bemoeilijkt worden door moeizame intra-operatieve detectie van de laesies. In dit proefschrift beschrijven we nabij-infrarode fluorescentie beeldvorming van GLP-1R positieve cellen met behulp van exendin-4-IRDye800CW. We laten zien dat dit signaalmolecuul succesvol gericht is op GLP-1R positieve cellen en dat dit *in vivo* fluorescentie beeldvorming van tumoren die de GLP-1R tot expressie brengen mogelijk maakt in muizen. Verder laten we laparoscopische detectie van het fluorescente signaal van exendin-4-IRDye800CW in het pancreas van minivarkens zien. Door real-time intra-operatieve detectie van laesies mogelijk te maken, kan deze techniek de chirurgische verwijdering van insulinomen en focale laesies bij CHI ten goede komen.
Chirurgische behandeling van insulinomen en CHI brengt grote morbiditeitsrisico's met zich mee. Als alternatieve behandelingsstrategie onderzochten we het selectief doden van GLP-1R positieve cellen met behulp van rtPDT met exendin-4-IRDye700DX. We laten zien dat rtPDT effectieve en selectieve lichtschade veroorzaakt bij GLP-1R positieve cellen *in vitro*. Verder laten we zien dat rtPDT *in vivo* in muizen celschade kan aanrichten in tumoren die de GLP-1R tot expressie brengen, waardoor de levensduur van de muizen verlengd wordt. Dit laat de toekomstige potentie zien van rtPDT met exendin-4-IRDye700DX als minimaal invasieve, alternatieve behandelingsmethode voor AHH en CHI.

marti.boss@radboudumc.nl ♦



Figuur 1. Deze figuur illustreert de superieure beeldkwaliteit van [^{68}Ga]Ga-exendin PET ten opzichte van standaard beeldvorming in AHH en CHI.
(A) [^{68}Ga]Ga-exendin PET (links) en SSTR PET (rechts) van een insulinoom in het pancreas van een AHH patiënt waarbij de hoge achtergrondopname in het omliggende pancreas detectie met SSTR PET bemoeilijkt.
(B) [^{68}Ga]Ga-exendin PET en [^{18}F]F-DOPA PET van een focale laesie in het pancreas van een CHI patiënt, waarbij de laesie alleen gedetecteerd werd op de [^{68}Ga]Ga-exendin PET door de hoge traceropname in de focale laesie ten opzichte van de rest van het pancreas. Locatie van het insulinoom en de focale laesie is aangegeven met de witte pijlen.

Chronologie van het hoogleraarschap met betrekking tot nucleaire geneeskunde in Nederland

Van Karel Ephraim in 1971 tot Sandra Heskamp in 2021 zijn er 45 hoogleraren met betrekking tot nucleaire geneeskunde benoemd aan Nederlandse universiteiten. Ter illustratie van de multidisciplinariteit als kenmerk van de nucleaire geneeskunde vindt men medici, fysici, chemici en apothekers op de lijst. Wat betreft de medici (56% van het totaal) waren de hoogleraarsbenoemingen in de jaren zeventig van vorige eeuw afkomstig van medische disciplines zoals radiologie (Karel Ephraim), radiotherapie (Ismail Kazem) en interne geneeskunde (Jan van der Schoot). Ook bij de benoemingen in de daaropvolgende decade vindt men een internist (Frans Corstens) en een endocrinoloog (Eric Krenning). Pas met Wim Oyen wordt in 2001 een hoogleraar benoemd die primair tot nucleair geneeskundige is opgeleid. Parallel met de benoemingen uit medische disciplines worden ook in de eerste jaren hoogleraren benoemd uit andere disciplines van de nucleaire geneeskunde zoals Martien Woldring (apotheker) en Ernest Pauwels (chemicus). Ook opmerkelijk is het feit dat de eerste vrouwelijke hoogleraarsbenoemingen (Berthe van Eck-Smit in 2002 en Marion de Jong in 2006) pas ruim 30 jaar na de eerste benoeming plaats vonden. Met Lioe-Fee de Geus-Oei (2015) en Sandra Heskamp (2021) is het totaal gegroeid tot vier, wat 11% van het historisch totaal vertegenwoordigt. Dit terwijl het percentage vrouwelijk hoogleraren aan de universitair medische centra met 28% duidelijk hoger ligt (bron: https://www.lnvh.nl/a-3719/monitor-vrouwelijke-hoogleraren-2021).

De benoeming van de eerste hoogleraar nucleaire geneeskunde, prof. Karel Ephraim, in 1971 betrof in feite een dubbele benoeming: aan de Rijksuniversiteit Utrecht en aan de Technische Universiteit Delft (destijds Technische Hogeschool Delft). Deze dubbele benoeming illustreerde in grote mate de rol van de nucleaire geneeskunde sinds het begin als brug tussen kliniek en technologie. Betreffende benoemingen met betrekking tot nucleaire geneeskunde werd de eerste tijdlijn hoogleraarschap al gepubliceerd in de jubileumeditie van het TvNG in december 2018. Sinds die tijd zijn er zeven nieuwe hoogleraren benoemd aan Nederlandse universiteiten. Ook deze laatste benoemingen illustreren de multidisciplinariteit binnen de nucleaire geneeskunde met weer medici, fysici en chemici onder de nieuwe hoogleraren.

1971 Karel Ephraim (Universiteit Utrecht tevens Technische Universiteit Delft)

1972 Ismail Kazem (Universiteit Nijmegen)

1974 Martien Woldring (Universiteit Groningen)

1975 Jan van der Schoot (Universiteit van Amsterdam)

1986 Ernest Pauwels (Universiteit Leiden)

1987 Frans Corstens (Universiteit Nijmegen)

1990 Eric Krenning (Erasmus Universiteit Rotterdam)

1993 Willem Vaalburg (Universiteit Groningen)

1994 Eric van Royen (Universiteit van Amsterdam)

1997 Guido Heidendal (Universiteit Maastricht)
Jaap Teule (Vrije Universiteit Amsterdam)

1998 Adriaan Lammertsma (Vrije Universiteit Amsterdam)

2001 Wim Oyen (Universiteit Nijmegen)

2002 Berthe van Eck-Smit (Universiteit van Amsterdam)

2004 Peter van Rijk (Universiteit Utrecht)
Otto Hoekstra (Vrije Universiteit Amsterdam)
Guus van Dongen (Vrije Universiteit Amsterdam)

2006 Rudy Dierckx (Universiteit Groningen)
Anne Paans (Universiteit Groningen)
Marion de Jong (Erasmus Universiteit Rotterdam)

2008
Otto Boerman (Universiteit Nijmegen)

2009
Emile Comans (Vrije Universiteit Amsterdam)
Jan Booij (Universiteit van Amsterdam)

2010
Freek Beekman (Universiteit Delft)
Felix Mottaghy (Universiteit Maastricht)

2011
Jos Kosterink (Universiteit Groningen)
Martin Gotthardt (Universiteit Nijmegen)

2012
Fred Verzijlbergen (Erasmus Universiteit Rotterdam)
Ronald Boellaard (Vrije Universiteit Amsterdam)
Philip Elsinga (Universiteit Groningen)

2013
Harry Hendrikse (Vrije Universiteit Amsterdam)
Lioe-Fee de Geus-Oei (Universiteit Twente)

2014
Riemer Slart (Universiteit Twente)
Bert Windhorst (Vrije Universiteit Amsterdam)

2015
Dik Kwekkeboom (Erasmus Universiteit Rotterdam)
Jan Pruim (Universiteit Groningen)
Bart van Berckel (Vrije Universiteit Amsterdam)
Ronald Boellaard (Universiteit Groningen)
Lioe-Fee de Geus-Oei (Universiteit Leiden)

2016
Marnix Lam (Universiteit Utrecht)

2017
Roel Bennink (Universiteit van Amsterdam)

2018
Hugo de Jong (Universiteit Utrecht)

2019
Riemer Slart (Rijksuniversiteit Groningen)
Erik de Vries (Rijksuniversiteit Groningen)

2020
Fijs van Leeuwen (Universiteit Leiden)
Andor Glaudemans (Rijksuniversiteit Groningen)
Frederik Verburg (Erasmus Universiteit Rotterdam)

2021
Sandra Heskamp (Radboud Universiteit Nijmegen)

Karel Ephraim

Ismail Kazam

Martien Woldring

Jan van der Schoot

Ernest Pauwels

Frans Corstens

Eric Krenning

Willem Vaalburg

Eric van Royen

Guido Heidendal

Jaap Teule

Adriaan Lammertsma

Wim Oyen

Berthe van Eck-Smit

Peter van Rijk

Otto Hoekstra

Guus van Dongen

Rudy Dierckx

Anne Paans

Marion de Jong

Otto Boerman

Emile Comans

Jan Booij

Freek Beekman

Felix Mottaghy

Jos Kosterink

Martin Gotthardt

Fred Verzijlbergen

Ronald Boellaard

Philip Elzinga

Harry Hendrikse

Riemer Slart

Bert Windhorst

Dik Kwekkeboom

Jan Pruim

Lioe-Fee de Geus-Oei

Bart van Berckel

Marnix Lam

Roel Bennink

Hugo de Jong

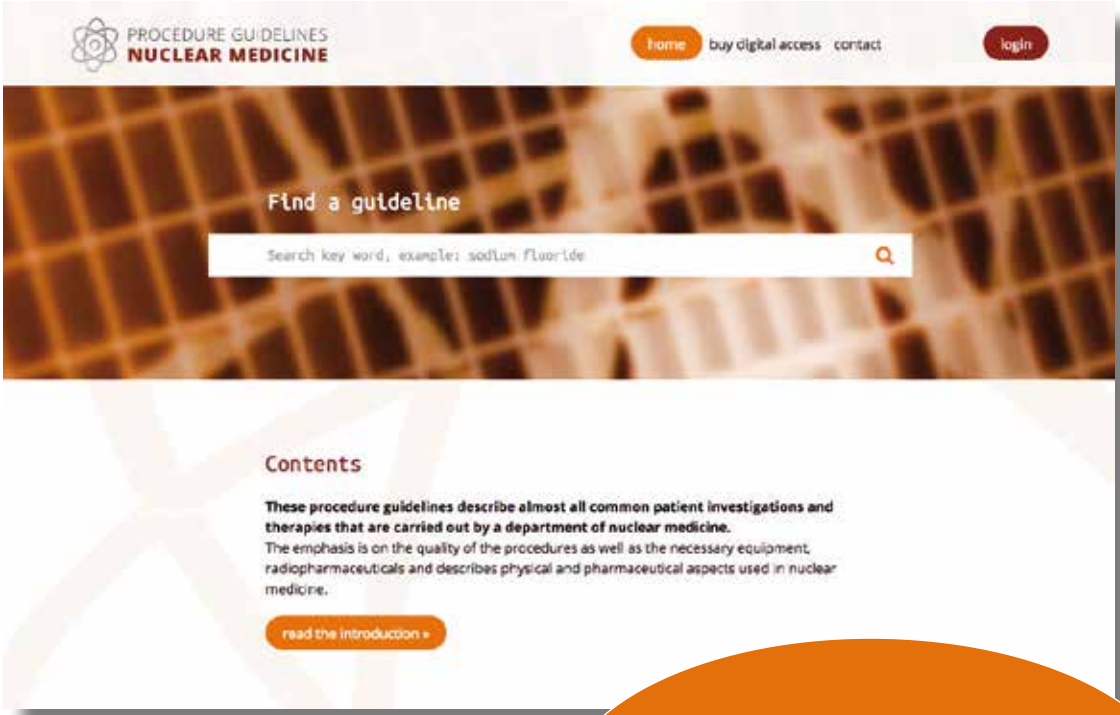
Erik de Vries

Fijs van Leeuwen

Andor Glaudemans

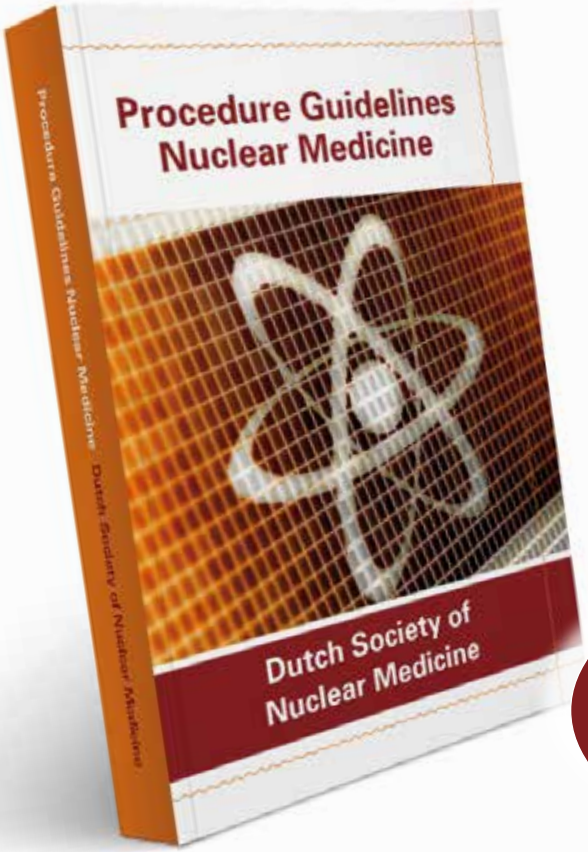
Frederik Verburg

Sandra Heskamp



guidelinesnuclearmedicine.com

digitaal beschikbaar
voor leden van NVNG



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

€ 53

(voor leden NVNG)

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, 23 maart 2022

UITGEVERIJ
KLOOSTERHOF

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

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

Redactie
drs. B. Bosveld
drs. J. Emmering
prof. dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
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. 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 44
Nummer 2: 22 juni 2022
Nummer 3: 21 september 2022
Nummer 4: 20 december 2022

Aanleveren kopij, jaargang 44
Nummer 2: 1 april 2022
Nummer 3: 1 juli 2022
Nummer 4: 1 oktober 2022

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

2022

APCCC 2022 – Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (Hybrid Event)
28 - 30 April, 2022, Lugano, Switzerland, https://www.apccc.org

ESMO Breast Cancer Congress 2022
3 - 5 May, 2022, Berlin, Germany (will also provide online access), https://www.esmo.org/meetings/esmo-breast-cancer-2022

ANZSNM 2022 - 52nd Annual Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine (ANZSNM)
13 - 15 May, 2022, Brisbane Convention and Exhibition Centre, Brisbane, Australia, http://www.anzsnmconference.com/ANZSNM2022/

BNMS Spring Meeting 2022. British Society of Nuclear Medicine
16 - 18 May, 2022, Glasgow, United Kingdom, https://www.bnms.org.uk/events/EventDetails.aspx?id=1316929&group=

PET/CT Imaging Course
8 - 10~June, 2022, London, https://www.jcaseminars.com/events/pet-ct-imaging-course?utm_source=promo&utm_medium=email&utm_campaign=petct&utm_content=header

SNMMI 2022 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging
11 - 14 June, 2022, Vancouver Convention Centre, Vancouver, British Columbia, Canada, https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=67702

ILC 2022 – International ELBCC/Lobster ILC Symposium and Summer School organised by ELBCC/Lobsterpot and the Lobular Breast Cancer Alliance
20 - 22 June, 2022, https://elbcc.org/events/the-international-elbcc-lobsterpot-ilc-symposium-and-summerschool

Isala cardio PET cursus; PET Rubidium-82 in theorie en praktijk van acquisitie tot interpretatie
23 June, 2022, Isala, Zwolle

ECR 2022, European Congress of Radiology - Building Bridges
13 - 17 July, 2022, Austria Center Vienna, https://www.myesr.org/congress

WFNMB 2022 - 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology
7 - 11 September, 2022, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, http://www2.c-linkage.co.jp/wfnmb2022/

EANM 2022, 35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
15 - 19 October, 2022, Barcelona, Spain, https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/

ESRR '22 - 20th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals
24 - 27 November, 2022, Verona, Italy, https://www.esrr.info

RSNA 2022 - Radiological Society of North America, Annual Meeting
27 November - 1 December, 2022, McCormick Place, Chicago, USA, https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings

SABCS 2022 - San Antonio Breast Cancer Sympsium
6 - 10 December, 2022, https://lobularbreastcancer.org/event/sabcs-2022/

2023

EANM Focus Meeting 5 - Molecular Imaging and Theranostics in Prostate Cancer
2 - 4 February, 2023, Seville, Spain, https://www.eanm.org/2021/01/eanm_focus_meeting-5/

St. Gallen 18th International Breast Cancer Conference 2023
15 - 18 March, 2023, Vienna, Austria, https://www.oncoconferences.ch/events/bcc-2023/

RSNA 2023 - Radiological Society of North America, Annual Meeting
26 - 30 November, 2023, McCormick Place, Chicago, USA, https://www.rsna.org/annual-meeting/future-and-past-meetings