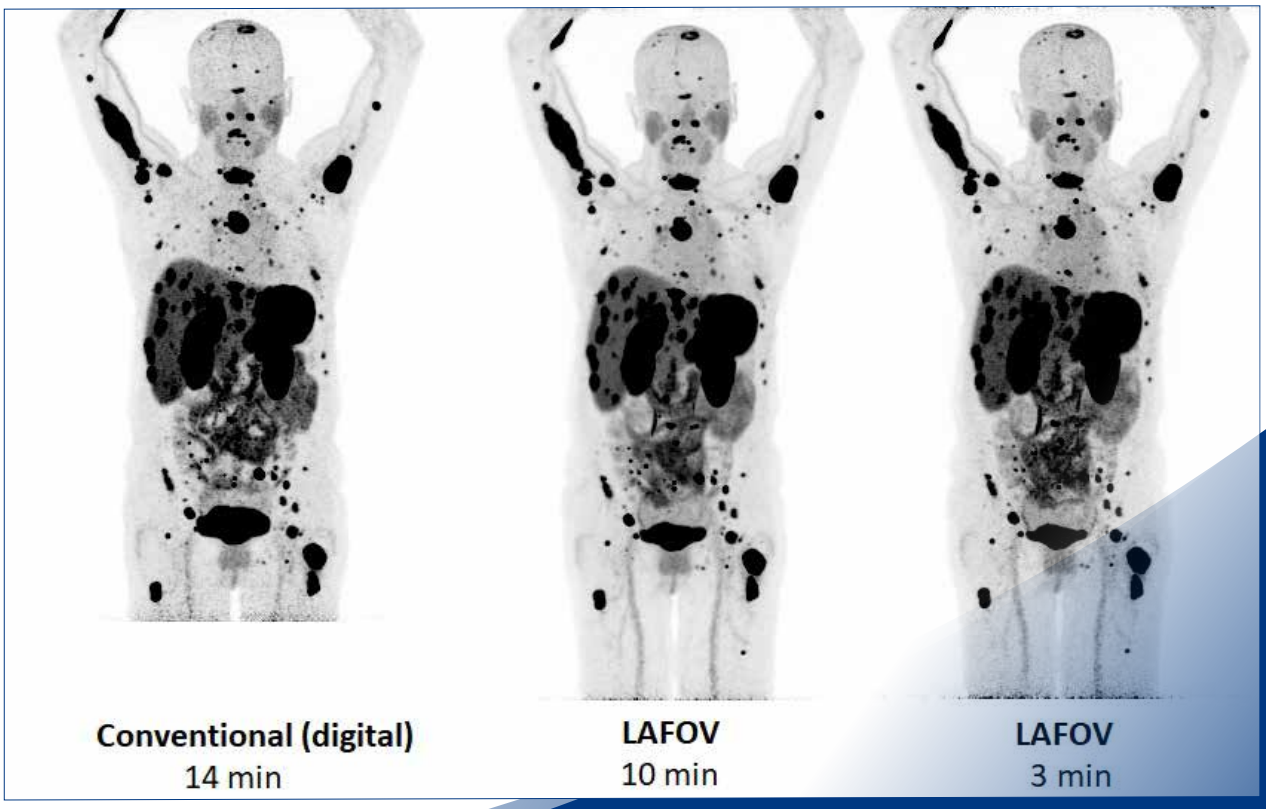
tijdschrift voor

NUCLEAIRE GENEESKUNDE



Lang axial gezichtsveld PET toestel doet zijn intrede in Nederland

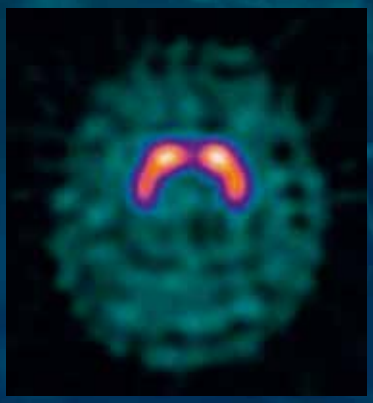
Laatste AIOS nucleaire geneeskunde rondt opleiding af

Casusbespreking:
potentieel gebruik van non-FDG PET tracers bij invasief lobulair mammacarcinoom

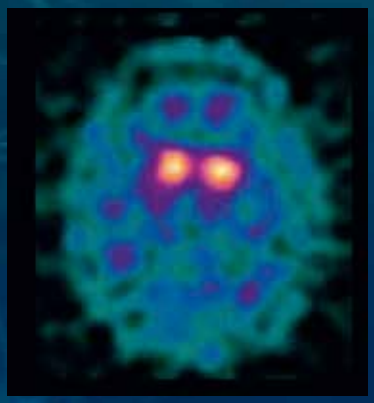
44e jaargang 2022 nummer 2 issn 1381 - 4842

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.

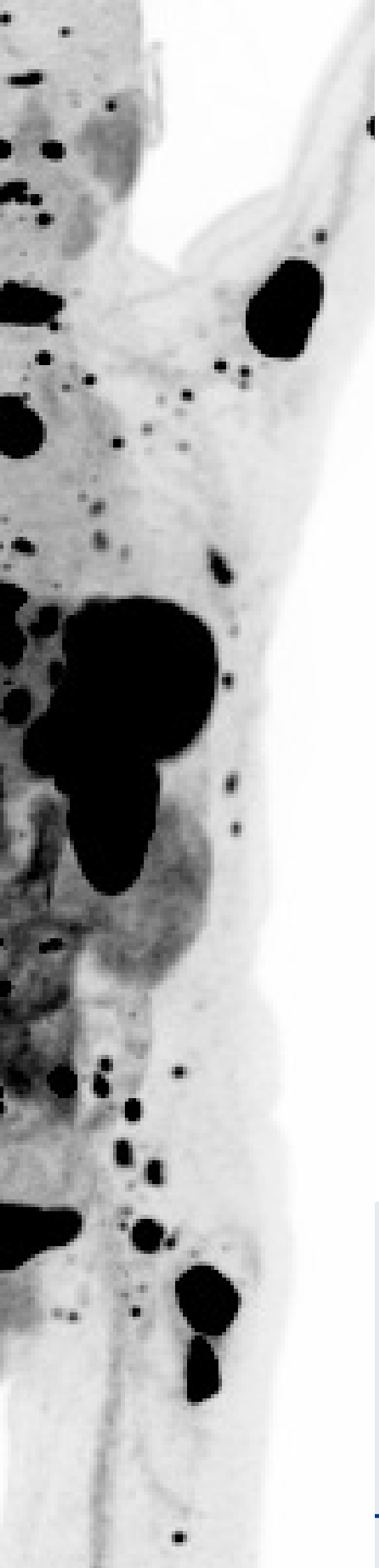
VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING Gecontraïndiceerd bij zwangerschap. Waar het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag te worden gedaan naar een eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen 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

CASE REPORT
Comparing [^{18}F]FACBC and [^{18}F]FES as high potential non-FDG PET tracers in ILC: Don't forget about the forgotten tracer FACBC!
R. Hezemans, A. van de Burgt, F. Smit, L. Pereira Arias-Bouda 2884

INTERVIEW
Laatste AIOS Nucleaire Geneeskunde rondt opleiding af
I. van den Brink 2888

INTERVIEW
Toetsen en registreren: in het kort aan het woord de nieuwe voorzitter van de RGS prof. dr. Roel Bennink
R. Bennink 2891

OORSPRONKELIJK ARTIKEL
First experience in UMCG with LAFOV PET: opportunities & challenges
J. van Sluis, J. van Snick, W. Noordzij, A. Brouwers, R. Boellaard, R. Dierckx, A. Glaudemans, A. Lammertsma, C. Tsoumpas, R. Slart 2893

PROEFSCHRIFTEN
Social defeat as a risk factor for psychosis in autism
R. Schalbroeck 2902

Painting proteins to study cardiovascular pathology
A. Dickhout 2905

OPINIE
Terugkijken om vooruit te kijken - Van Zevalin naar PSMA therapie, in 7 stappen om de valkuilen heen
J. Lavalaye 2908

TRIALINFORMATIE
Klinische uitkomsten en kosten effectiviteit van upfront CTCA met selectieve non-invasieveischemie detectie vergeleken met standaard zorg bij pijn op de borst: CLEAR-CAD trial
R. Planken, P. Damman, J. Henriques 2911

UIT DE OUDE DOOS
Van 1984 tot 2022: 38 jaar nucleair geneeskundigen in spe 2913

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 2919

Einde van een tijdperk, startsein voor een nieuwe periode

Met de recente inschrijving van Imke van den Brink als laatste nucleair geneeskundige in het register van de Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten (RGS) van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) werd een tijdperk afgesloten. Een periode begonnen met de officiële erkenning van de nucleaire geneeskunde als medisch specialisme op 24 januari 1984. Sinds die tijd groeide het specialisme geleidelijk van een totaal van 27 geregistreerde nucleair geneeskundigen die lid waren van de NVNG tot een aantal van 189 in 2020 (1). Tegelijkertijd steeg het aandeel vrouwen van 4% in 1985 tot een 37% in 2020. Ter vergelijking: in 2019 bedroeg het aandeel vrouwen in de radiologie 32% op een totaal van 1427 werkzame specialisten (2).

Hoewel het RGS register voor nucleair geneeskundigen formeel als niet gesloten wordt beschouwd, zullen in de komende jaren uitsluitend AIOS met de differentiatie nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie hun opleiding afronden en als nucleair radiologen in het register van de RGS worden ingeschreven. Volgens informatie van het Bureau NVNG is deze tendens nu al merkbaar met twaalf kersverse nucleair radiologen aangemeld als lid van de NVNG in 2022 ten opzichte van twee het jaar ervoor.
Het einde van het tijdperk betreffende inschrijving van nieuwe nucleair geneeskundigen in het RGS register betekent uiteraard niet het einde van de nucleaire geneeskunde als specialisme in Nederland. Niet alleen een geleidelijke groei in het aantal leden van de NVNG maar ook de continue aanvoer van publicaties van Nederlandse origine in geïndexeerde internationale tijdschriften getuigen van een vak in beweging.
Vele van deze publicaties betreffen zowel klinische evaluaties als onderzoeken op translationeel niveau. Ook in het TvNG is deze dynamiek merkbaar en naast de verschillende originele stukken en beschouwingen gepubliceerd in 2021 zijn er zestien proefschriftsamenvattingen (waarschijnlijk zullen er een paar extra zijn die niet worden aangemeld) verschenen. Met de introductie in recente jaren van diverse tracers en apparatuur worden ook, zoals verwoord in een editorial van het TvNG vorig jaar, nieuwe nucleair geneeskundige renpaarden ingevoerd. Een nieuwe generatie total body PET scanners is reeds in functie, of zal dit binnenkort zijn, in verschillende academische centra. Andere groeiende gebieden betreffen theranostiek, translationele moleculaire beeldvorming en interventie nucleaire geneeskunde.

De huidige editie van het TvNG, de tweede volledig digitaal, weerspiegelt ook in zekere mate de dynamiek van de Nederlandse nucleaire geneeskunde. In een interessante casus wordt door Rachèl Hezemans en collegae de waarde van twee verschillende PET tracers bij het moeilijk af te beelden invasief lobulair mammacarcinoom besproken, één daarvan een oude bekende in een nieuw jasje. Vervolgens verklaart Imke van den Brink in een interview haar keuze van destijds voor de opleiding nucleaire geneeskunde, kortgeleden afgerond. Haar bewijs van inschrijving in het RGS register als laatste nucleair geneeskundige werd ondertekend door Roel Bennink, die zijn benoeming als nieuw voorzitter van de RGS en een aantal andere kwesties in een kort interview behandelt.
De eerste ervaringen met een 106 cm long axial field of view (LAFOV) total body PET toestel worden besproken door van Sluis et al. aan de hand van een vergelijking met een conventionele PET/CT. Na de samenvattingen van de proefschriften van Rik Schalbroek en Annemiek Dickhout bespreekt Jules Lavalaye in een opiniestuk de lessen geleerd met radioimmunotherapie in het verleden aan de vooravond van de grootschalige introductie van PSMA therapie in Nederland. Na een trialaankondiging van een recent gestarte

cardiologische studie betreffende non-invasieve ischemie detectie wordt in rubriek Uit de Oude Doos aandacht besteed aan de kortgeleden beëindigde periode van 38 jaar opleiding nucleair geneeskundigen.

Bij het eindigen van een periode start er een nieuwe. Wellicht met een gewijzigde invulling, maar onmiskenbaar met de nucleaire geneeskunde stevig aan de basis.

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

References

1. Aantal leden nucleaire geneeskunde in de periode 1984 t/m 2022. Info Bureau NVNG
2. Vandermeulen L. Aantal werkzame specialisten per specialisme en uitstroom van specialisten in de komende 20 jaar. Onderzoeksverslag voor het Capaciteitsorgaan. PRISMANT 2019. https://capaciteitsorgaan.nl/app/uploads/2019/03/190301_Prismant_Werkzame-specialisten-2019.pdf*

Bijschrift Coverfoto:
Coverfoto: "[^{68}Ga]Ga-DOTATOC bij gemetastaseerd neuroendocriene tumor. Links conventioneel PET/CT met 14 min acquisitietijd, rechts LAFOV PET/CT op basis van 10 en 3 min acquisitietijd. Het beeld komt uit het artikel "First experience in UMCG with LAFOV PET: opportunities & challenges" van van Sluis J et al.

Comparing [^{18}F]FACBC and [^{18}F]FES as high potential non-FDG PET tracers in ILC: Don't forget about the forgotten tracer FACBC!

R.E.L. Hezemans, MD[1]; A. van de Burgt, MSc[1,2]; F. Smit, MD[1,2]; L.M. Pereira Arias-Bouda, MD, PhD[1,2]
[1]Alrijne Hospital, Department of Nuclear Medicine, Leiderdorp; [2]Leiden University Medical Center, Department of Radiology, Section of Nuclear Medicine

Abstract
A 64-year-old woman presented with a palpable mass in her left breast and palpable axillary lymph nodes in the left axilla. Mammography and ultrasound-guided biopsy revealed metastasis of invasive lobular carcinoma (ILC) in a left axillary lymph node, but no primary tumour in the left breast. [^{18}F]FACBC PET/CT and [^{18}F]FES PET/CT were performed for staging purposes with an interval of approximately 1 week. [^{18}F]FACBC demonstrated intense focal uptake in the left breast, suspicious for primary tumour, and in multiple left axillary lymph nodes, suspicious for metastases, with a SUVmax of 5.7 and 15.2, respectively. Similar uptake was found in the same area of the left breast and in left axillary lymph node metastases with [^{18}F]FES, however with lower SUVmax: 4.7 and 9.8 respectively. Nowadays most attention is drawn towards [^{18}F]FES as promising tracer in (ER positive) low grade breast tumours including ILC. However, our case suggests equal performance of [^{18}F]FACBC and [^{18}F]FES in ILC. To our knowledge this is the first case comparing performance of [^{18}F]FACBC and [^{18}F]FES in a patient with ILC. Our case indicates that [^{18}F]FACBC may have added value for staging ILC and might perform similar or even superior to [^{18}F]FES.

Case
A 64-year-old woman, referred from the breast cancer screening program, presented with a palpable mass in the lateral lower quadrant of the left breast and a suspicious axillary lymph node. Mammography and ultrasound of the left breast showed no pathology in the aforementioned region, however an irregularity of 11 mm was found cranio-centrally in the same breast. Ultrasound-guided biopsy showed mastopathic changes but no (pre)malignancy. The lymph node biopsy revealed a metastasis of invasive lobular breast carcinoma (ILC). Immunohistochemistry was applied to evaluate the receptor expression and showed an estrogen receptor (ER)-positive (100%), progesterone receptor (PR)-positive (100%) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative tumour. ^{18}F-labeled 1-amino-3-fluorocyclobutane -1-carboxylic acid (^{18}F-fluciclovine), also known as [^{18}F]FACBC PET/CT was performed, instead of ^{18}F-fluorodeoxyglucose ([^{18}F]FDG) PET/CT, as ILC is difficult to visualize with [^{18}F]FDG PET/CT (1-4). The [^{18}F]FACBC PET/CT showed focal intense uptake in an area of 13 mm, approximately 20 mm medial to the biopsy marker (figure 1). A second area with increased [^{18}F]FACBC uptake was seen anteriorly of the marker. In the left axilla multiple lymph nodes with intense [^{18}F]FACBC uptake were noticed (figure 2). However, differentiation between lymph node metastases and reactive lymph nodes could not be made with certainty since our patient was vaccinated for COVID-19 in the left arm a few weeks earlier. This clinical dilemma was approached by performing a 4-fluoro-11β-methoxy-16α-[(^{18})F]fluoroestradiol ([^{18}F]FES) PET/CT with the expectation that the specificity of the ER tracer would elucidate this dilemma. The [^{18}F]FES PET/CT showed a similar focus with high ER density cranio-centrally in the left breast (figure 1). The second suspicious region anteriorly of the marker showed slightly higher receptor density compared to the rest of the left breast tissue. Intense tracer uptake was seen in multiple lymph nodes in the left axilla (figure 2), hence, confirming the malignant nature of all [^{18}F]FACBC-avid lymph nodes. In addition, MRI of the breast was performed, confirming the suspicious lesion (BIRADS 5) in the left breast corresponding to the focal pathology as seen on functional imaging. The second suspicious area, anteriorly of the marker, showed non-mass enhancement, suspicious for malignancy, preferentially DCIS. Based on these findings, our patient was treated with neoadjuvant chemotherapy. A I-125 marker was placed in one of the lymph node metastases. Surgical treatment combined with MARI-procedure and sentinel node biopsy is planned afterwards.

Discussion
Primary ILC consists of discohesive neoplastic cells causing an infiltrative growth pattern, making it difficult to visualise on mammography, ultrasound and MRI. Furthermore, ILC lacks aggressive pathologic features such as high mitotic index or high

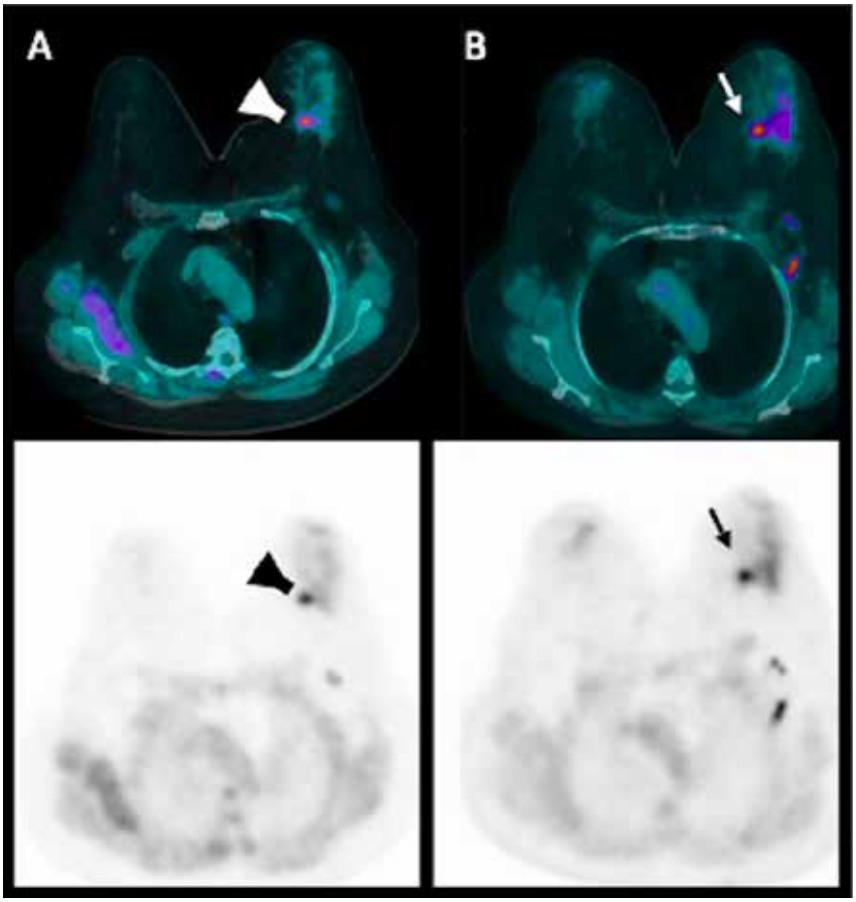


Figure 1. **A.** Axial fused [^{18}F]FACBC PET/CT (top) and [^{18}F]FACBC PET(bottom) demonstrating suspicious increased focal uptake in the left breast (arrowhead); **B.** Axial fused [^{18}F]FES PET/CT(top) and [^{18}F]FES PET (bottom) showing suspicious focal increased ER-expression in the left breast (arrow).

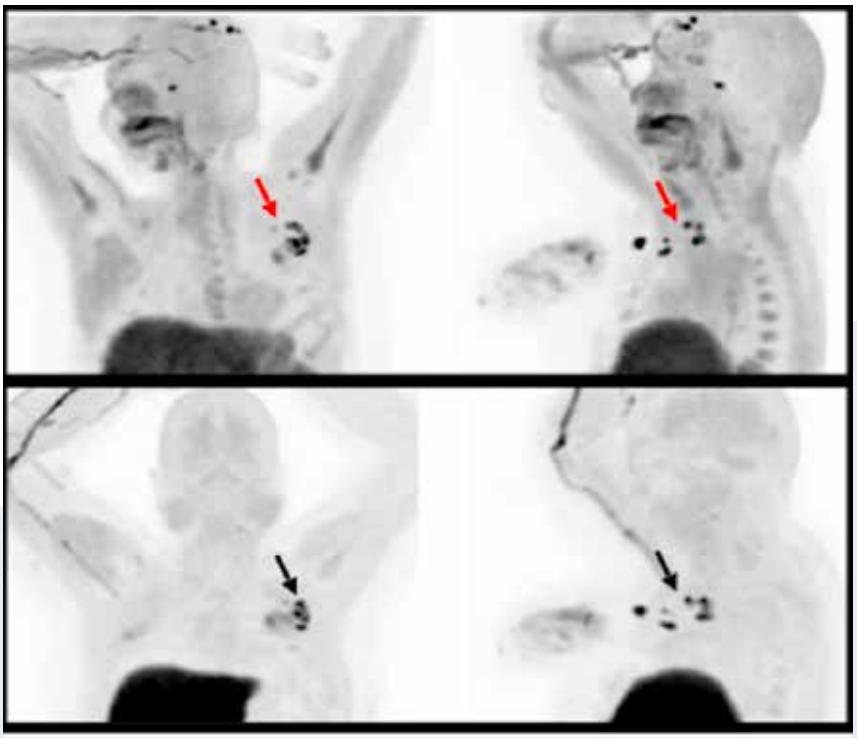


Figure 2. Maximum Intensity Projection (MIP). **Upper row**: [^{18}F]FACBC PET anterior (left) and lateral (right) view showing FACBC avid lymph nodes in left axilla (red arrow). **Lower row**: [^{18}F]FES PET anterior (left) and lateral (right) view showing lymph nodes with high ER-expression in left axilla (black arrow).

histologic grade, and therefore lacks the characteristics for high [18F]FDG uptake (1). However, [18F]FDG PET/CT is still first choice imaging modality for staging breast carcinoma. Although guidelines still recommend [18F]FDG PET/CT for systemic staging, the impact of [18F]FDG PET/CT on staging is substantially lower in patients with ILC compared to patients with IDC (5). Hence, there is a need for alternative tracers for staging ILC. [18F]FACBC, is a leucine analog. Leucine is transported across the cell membrane via LAT1 and ASCT2 transporters (6). [18F]FACBC visualises amino acid metabolism, which is highly upregulated in breast cancer (7). Ulaner et al compared [18F]FACBC and [18F]FDG uptake in both IDC and ILC and reported higher SUVmax and SUVmean values for [18F]FACBC (4). Moreover, in case of ILC, all lesions showed structurally higher SUV values with [18F]FACBC compared to [18F]FDG. In addition, both IDC and ILC show substantially higher [18F]FACBC uptake in malignant lesions compared to benign breast tissue (3). In our patient a high target-to-background ratio was found as well using [18F]FACBC, supporting the findings of the Emory group (3).

A second promising tracer for imaging ILC is [18F]FES, since 95% of the ILCs are ER positive. Ulaner et al compared [18F]FES PET/CT with [18F]FDG PET/CT in metastatic ILC; [18F]FES PET/CT showed higher SUVs and more metastatic lesions compared to [18F]FDG PET/CT (8). Three case reports observed metastatic lesions only with [18F]FES PET/CT but not with [18F]FDG PET/CT (9).

Our patient showed intense uptake at the site of the ILC lesions both with [18F]FACBC and [18F]FES, although [18F]FACBC uptake was higher as compared to [18F]FES (SUVmax in focal breast lesion 5.7 versus 4.7, SUVmax in lymph node metastases 15.2 versus 9.8, respectively).

Although available literature is limited concerning the clinical value of [18F]FACBC and [18F]FES in ILC, both tracers seem promising in this type of breast cancer. Nowadays, however, it seems that most attention is drawn towards [18F]FES PET/CT for application in low grade breast tumours including ILC, while our case shows that [18F]FACBC and [18F]FES have at least comparable potency. In our patient, the tumour showed 100% ER expression. Since a positive correlation exists between ER expression and [18F]FES uptake (10), it might be assumed that tumours with lower ER positivity will show lower [18F]FES uptake, while ER expression is not influencing the uptake of [18F]FACBC. Furthermore, ER expression can change over time, leading to discordant expression between primary tumour and metastases. Hence, in our opinion, for staging purposes the independency on ER expression favours the use of [18F]FACBC over [18F]FES.

Breast cancer is a highly heterogeneous disease. In this era of precision medicine, further research on tailoring tracer application according to breast cancer subtype and (immuno)histological features is needed. We hypothesise that [18F]FDG might perform adequately for staging high grade ILC due to the positive correlation between [18F]FDG uptake and Ki-67 expression as well as with tumour grade (11,12). On the other hand, [18F]FACBC might play an important role in staging low grade invasive ductal carcinoma (IDC), as low grade IDC is difficult to visualise with [18F]FDG as well, due to its low aggressive histological features. Precision medicine in nuclear medicine is trending, especially as the availability of specific PET tracers is growing. However, within this exploration of patient-based choices, one should not forget about the forgotten tracer FACBC!

relhezemans@alrijne.nl ♦

References

1. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. Cell. 2015;163:506-19
2. Na Young Jung , Sung Hoon Kim , Sung Hun Kim ,et al. Effectiveness of Breast MRI and (18)F-FDG PET/CT for the Preoperative Staging of Invasive Lobular Carcinoma versus Ductal Carcinoma. J Breast Cancer. 2015;18:63-72
3. Tade FI, Cohen MA, Styblo TM, et al. Anti-3-18F-FACBC (fluciclovine) PET/CT of breast cancer: an exploratory study. J Nucl Med. 2016;57:1357-63
4. Ulaner GA, Goldman DA, Gönen M, et al. Initial results of a prospective clinical trial of 18F-fluciclovine PET/CT in newly diagnosed invasive ductal and invasive lobular breast cancers. J Nucl Med. 2016;57:1350-7
5. Hogan et al, Comparison of 18F-FDG PET-CT for systemic staging in newly diagnosed invasive lobular carcinoma versus invasive ductal carcinoma, J Nucl Med. 2015;56:1674-80
6. D. Krys, S. Mattingly, D. Glubrecht et al. PET Imaging of L-Type Amino Acid Transporter (LAT1) and Cystine-Glutamate Antiporter (xc-) with [18F]FDOPA and [18F] FSPG in Breast Cancer Models. Mol Imaging Biol. 2020;22:1562-71
7. C. Plathow, W.A. Weber. Tumour cell metabolism imaging. J Nucl Med. 2008;49:43S-63S
8. GA. Ulaner, K. Jhaveri, S. Chandarlapaty et al. Head-to-Head Evaluation of 18F-FES and 18F-FDG PET/CT in Metastatic Invasive Lobular Breast Cancer. J Nucl Med. 2021;62:326-31
9. C. Venema, E. de Vries, A. Glaudemans et al. 18F-FES PET Has Added Value in Staging and Therapy Decision Making in Patients With Disseminated Lobular Breast Cancer. Clin Nucl

Med. 2017;42:612-4
10. Z. Zhao, Y. Yoshida, T. Kurokawa et al. 18F-FES and 18F-FDG PET for Differential Diagnosis of Quantitative Evaluation of Mesenchymal Uterine Tumours: correlation with Immunohistochemical Analysis. J Nucl Med. 2013;54:499-506
11. N.R.A. Mohamadien, M.H.M. Sayed. Correlation between semiquantitative and volumetric 18F-FDG PET/computed tomography parameters and Ki-67 expression in breast cancer. Nucl Med Commun. 2021;42:656-64
12. Y.-H. Qu, N. Long , C. Ran et al. The correlation of 18F-FDG PET/CT metabolic parameters, clinicopathological factors, and prognosis in breast cancer. Clini Transl Oncol. 2021;23:620-7

Laatste AIOS Nucleaire Geneeskunde rondt opleiding af

Interview met Imke van den Brink

Medio april dit jaar is Imke van den Brink als laatste nucleair geneeskundige ingeschreven in het register van de Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten. Na het afronden van haar opleiding aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht kijkt ze terug op haar jaren als AIOS en vooruit naar de toekomstperspectieven van de nucleaire geneeskunde. Imke van den Brink is inmiddels gestart als nucleair geneeskundige in het St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein.

Hoe voelt het om de laatste AIOS nucleaire geneeskunde te zijn?
Natuurlijk nostalgisch. Toen ik begon, kon ik ervoor kiezen om vast over te stappen naar de nieuwe radiologie opleiding. De kans op een baan als specialist werd hoger ingeschat als ik ook diensten kon doen voor de radiologie. Maar na lang wikken en wegen heb ik besloten dat niet te doen, omdat ik het vak nucleaire geneeskunde mijn volle aandacht wilde geven. En ik heb er geen moment spijt van gehad. We hebben een jong vak met heel veel mogelijkheden en veel ontwikkeling. Het blijft steeds nieuw en spannend. Door deze keuze heb ik al mijn hele opleiding het stempel 'de laatste der Mohikanen' gehad. Maar in de dagelijkse praktijk voelde dat niet zo. Ik volgde het laatste deel van de opleiding gewoon samen met mijn collega-AIOS van de radiologie en we vulden elkaar prima aan. Ik heb me zelfs in het AIOS bestuur van de NVNG ingezet om niet alleen de belangen van de laatste AIOS nucleaire geneeskunde, maar vooral ook de belangen van de nieuwe differentianten nucleaire radiologie zo goed mogelijk te vertegenwoordigen.

Vanaf 2015 hebben de opleiding tot nucleair geneeskundige en de opleiding tot nucleair radioloog naast elkaar bestaan. Hoe ging dat in de praktijk? Was de wisselwerking met de common trunk AIOS anders dan met die van de differentiatiefase?
Voor mij was het een groot voordeel dat de opleidingen naast elkaar bestonden. Daardoor heb ik naast alle elementen van de oude opleiding ook heel veel radiologieonderwijs kunnen

meepakken en veel gecombineerde MDOs kunnen doen.
De interactie tussen de opleidingen zal per ziekenhuis verschillen, maar mijn ervaringen zijn louter positief. We hebben veel van elkaar kunnen leren; voor zowel AIOS common trunk als AIOS differentiatie gold dat ik vaak meer kennis had over de nucleaire onderzoeken, maar de differentianten konden mij omgekeerd veel leren op radiologisch gebied. Het was leuk om samen te kunnen sparren.

Waren er aspecten van de nieuwe opleiding tot nucleair radioloog overgenomen in de opleiding tot nucleair geneeskundige? En vice versa?
Voor ons als nucleaire AIOS was onder andere het heilig uur en radiologie blokonderwijs toegankelijk. Omgekeerd werd het oude nucleaire onderwijs in iets aangepaste vorm gegeven aan de differentianten nucleaire radiologie. Ook werd het zowel voor mij als de AIOS radiologie normaal om zowel het nucleaire- als het radiologiedeel van een MDO te doen.

Wat kon er beter aan de opleiding tot nucleair geneeskundige? Hoe was de balans in aandacht en tijd aan de diverse diagnostische modaliteiten binnen de nucleaire geneeskunde?
Naar mijn mening was met name het klinische deel van de opleiding tot nucleair geneeskundige wat uit balans ten opzichte van de beroepsinhoud. Ik vind dat een heel belangrijk deel van de opleiding, maar het werd vaak ingevuld als zaalstage, terwijl ik denk dat een deel polikliniek bij bijvoorbeeld endocrinologie en oncologie meer in lijn zou liggen met de latere werkzaamheden en later benodigde kennis. Verder denk ik dat het verplichte jaar radiologie het absolute minimum is; dat zou ook langer mogen zijn. Ik merk dat de radiologiekennis veel toevoegt in het diagnostisch redeneren; niet alleen CT-kennis, maar zeker ook die van conventionele röntgenfoto's en MRI. De balans in aandacht en tijd aan de diverse diagnostische modaliteiten binnen de nucleaire geneeskunde vond ik prima.

Als je de opleiding tot nucleair radioloog zelf zou mogen vormgeven, hoe zou deze er idealiter uitzien?
Met het nieuwe radiologie opleidingsplan ORANGE zijn er al belangrijke stappen gemaakt. Met name meer flexibiliteit in de indeling van de opleiding en meer ruimte (en tijd) voor de nucleaire geneeskunde bij een nucleaire differentiatie zijn positief. Wat ik nog zou willen toevoegen is tijd voor werk in de (poli) kliniek. Nucleaire therapieën zijn een steeds belangrijker onderdeel van ons vak en ik denk dat het essentieel is om zo de patiëntenpopulatie en hun traject beter te leren kennen en onze rol in het behandeltraject dus beter te kunnen bekleden. Ook denk ik dat het belangrijk is dat stages lang genoeg zijn; ervaring leert dat je met steeds een stage van een maand en dan tussenliggend iets anders veel tijd besteedt aan 'hoe zat het ook alweer' en minder efficiënt leert.
En mag ik ook een fellowship vormgeven binnen deze hypothetische wereld? Ik denk namelijk dat binnen nucleaire geneeskunde zoveel te leren valt dat de constructie waarbij verdieping in de therapieën vooral binnen een fellowship plaatsvindt realistisch is. De algemene tendens dat de zorg steeds complexer wordt en de eisen van de maatschappij steeds hoger, maken fellowships in het algemeen steeds meer op zijn plaats.

De opleiding tot nucleair geneeskundige heeft te maken met een breed gamma van nucleaire verrichtingen. Sommige van deze diagnostische mogelijkheden worden niet frequent aangevraagd vanuit de kliniek. Zouden deze moeten verdwijnen uit het opleidingspakket van de nucleaire radiologie?
Nee. De nucleair radiologen zullen degenen zijn die deze onderzoeken in de toekomst gaan verslaan en het zou zonde zijn als scans waar een indicatie en een plaats voor is zouden verdwijnen door een gebrek aan bekendheid.

Hoe was de participatie aan het multidisciplinair overleg (MDO)? Was er behalve oncologie ook tijd voor MDO in cardiologie en andere vakken?
Het zou ziekenhuisafhankelijk kunnen zijn, maar ik heb hier in het UMC Utrecht altijd veel ruimte voor ervaren. Zowel voor mij als voor de nucleair differentianten. Cardiologie en orthopedie waren vaste prik voor AIOS, maar ook bijvoorbeeld de epilepsie bespreking was voor mensen met speciale interesse hierin gewoon toegankelijk.

Een nucleair geneeskundige ontwikkeling in opmars is theranostics. Was deze toepassing ook voldoende ingebouwd in de opleiding?
Er was in mijn opleiding veel ruimte voor theranostics. Maar voor de nucleair radiologen werd dit steeds meer vormgegeven als een fellowship in plaats van onderdeel van de basisopleiding. Wat mij zoals eerder genoemd een realistische keuze lijkt.

Hoe is het voor een AIOS nucleaire geneeskunde om een nieuwe betrekking te vinden in tijden van overgang in de opleiding? Hoe voelt het dat de nucleair radioloog tegelijkertijd beschikbaar is op de arbeidersmarkt?
Ik vind het eigenlijk lastig om me daartoe te verhouden. Onze achtergrond en skillset is net anders. Dat maakt dat wel of niet geschikt zijn voor een baan meer afhankelijk lijkt van de lokale voorkeuren (grofweg heeft een gefuseerde maatschap graag een nucleair radioloog en

een niet-gefuseerde maatschap een nucleair geneeskundige) dan van mij als persoon of mijn specifieke interesses binnen het vakgebied. En dat wringt soms.

Met de ontwikkeling van theranostics en nieuwe tracers en ook de introductie van nieuwe apparatuur (total-body PET, SPECT/CT met CZT-technologie, etc) groeit het optimisme in de nucleaire geneeskunde. Wordt dit optimisme gedeeld door de nieuwe generatie nucleaire specialisten?
Absoluut. En in mijn ervaring zijn de meeste differentianten nucleaire radiologie net zo betrokken en bevlogen als de oude stijl AIOS nucleaire geneeskunde.

Heb je een aandachtsgebied binnen de nucleaire geneeskunde waar je op wilt focussen? Hoe ziet je toekomst eruit?
Ik heb geprobeerd om tijdens mijn opleiding de nucleaire geneeskunde in de volle breedte mee te krijgen want ik hou oprecht van vrijwel alle aspecten van het vak. Ik kijk er dan ook naar uit om tijdens mijn loopbaan steeds weer te mogen gaan werken met nieuwe tracers en apparatuur en me verder te verdiepen in andere technieken (bijvoorbeeld MRI cardio of prostaat). Verder was ik al tijdens mijn opleiding veel betrokken bij onderwijs en opleiding en daar wil ik graag mee verder; landelijk in commissies of lokaal in mijn ziekenhuis. ♦

Toetsen en registreren: in het kort aan het woord de nieuwe voorzitter van de RGS prof. dr. Roel Bennink

Vanaf 1 januari 2022 is prof. dr. Roel Bennink de nieuwe voorzitter van de Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten (RGS). Roel Bennink is nucleair geneeskundige in het Amsterdam UMC. Daarbij is hij hoogleraar radiologie, in het bijzonder voor opleiding en onderwijs in nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie aan de Universiteit van Amsterdam. Tevens was hij opleider radiologie in het Amsterdam UMC, locatie AMC. Roel Bennink was voorheen RGS-lid en vicevoorzitter van de RGS. In een kort interview beantwoordt hij een aantal vragen samengesteld door de redactie van het TvNG.

Om als zodanig te worden erkend toetst de RGS periodiek of artsen en opleidingen voldoen aan de aan hen gestelde eisen. Hoe groot is de omvang van deze werkzaamheden en hoeveel artsen worden jaarlijks getoetst?

De RGS neemt ieder jaar ruim 22.000 besluiten, waaronder over erkenningen van opleidingen en (her)registraties van geneeskundig specialisten. Een klein deel van de besluiten wordt in de plenaire RGS-vergadering genomen, waar RGS-leden (één lid per wetenschappelijke vereniging - voor de NVNG is dit Wendy Schreurs en plv. Jules Lavalaye) stemrecht hebben. Als voorzitter ben ik onafhankelijk en heb ik geen stemrecht. Omdat het ondoenlijk is alle besluiten in de plenaire vergadering te nemen wordt het overgrote deel van de besluiten per mandaat genomen door een medewerker van Opleiding en Registratie (O&R, het organisatieonderdeel van de KNMG dat de RGS ondersteunt), of gebeurt dit via een uitvoeringscommissie.
Er gebeurt echter veel meer dan het nemen van besluiten. Het uitvoeren van de regelgeving van het College Geneeskundige Specialismen (CGS) vraagt ook om in te spelen op de actualiteit zoals de Covid pandemie, de vernieuwing van het kwaliteitstoezicht, digitalisering en privacy. Ook overleggen we periodiek met alle belanghebbenden - van aios verenigingen tot VWS - om informatie te delen en om input te vragen. Alles bij elkaar veel werk waar een grote groep mensen achter de schermen hard mee bezig is.
Als voorzitter werk ik formeel een

dag in de week voor de RGS. Hierbij word ik goed ondersteund door een bestuurssecretaris, het hoofd Opleiding en Registratie en de medewerkers van O&R waaronder de secretarissen en juristen. Vanzelfsprekend gaat er voor mij wel meer tijd in zitten dan die ene dag, de voorzitter ben je per slot van rekening 24/7.

U was één van de architecten van de fusie van de opleidingen radiologie en nucleaire geneeskunde, bent hoogleraar geworden aan de Universiteit van Amsterdam, heeft een bestuursfunctie in de NVNG vervuld, bent opleider radiologie in het Amsterdam UMC geweest en nu voorzitter van de RGS. Kijkt u persoonlijk met voldoening op deze drukke jaren en functies terug?

De afgelopen tien jaar zijn wel intens geweest. Het begon in 2010 toen ik het MSRC-lidmaatschap van Emile Comans heb overgenomen. Van het een kwam het ander en voordat ik het wist zat ik in zowat elke club die iets met opleiding doet. Ik heb o.a. de huidige RGS mede vorm mogen geven, was zeer betrokken bij de fusieopleiding en ben ook vicevoorzitter van de NVNG en voorzitter van het Concilium Radiologicum geweest. De laatste twee jaar is ook heel hard gewerkt aan de opleiding 2.0 wat een flinke evolutie wordt met veel verbeteringen, zeker voor de differentiatie nucleaire radiologie. Alles bij elkaar vaak heb ik naast dagdelen vaak twee, soms wel drie avonden in de week vergaderd. Dat heb ik met veel plezier en voldoening gedaan, maar ik voelde de roofbouw op het laatst wel. Meer focus en het RGS-voorzitterschap kwam wat dat betreft wel op het juiste moment. Een achteraf gezien prettige bijkomstigheid was dat ik vanwege potentiële belangenverstrengeling de meeste nevenfuncties heb moeten neerleggen, wat daardoor meer rust en ruimte heeft gebracht.

Hoe groot is de impact geweest van de Covid-19 crisis op de opleidingen tot specialist?

De Covid crisis heeft een grote impact gehad op zowel de zorg, de opleiding als de bij- en nascholing. De inzet van aios voor de covid-zorg, verminderde blootstelling aan verrichtingen door uitgestelde zorg en uitgesteld onderwijs hebben met name in de eerste golf tot vertraging geleid. Digitaal onderwijs en ontzien van aios bij inzet voor de primaire covid-zorg hebben er wel voor gezorgd dat dit in de daaropvolgende golven minder was (wel afhankelijk van het type ziekenhuis en opleiding). Gelukkig is er wel een regeling waarbij er extra opleidingstijd verkregen kan worden als er door Covid een achterstand is opgelopen die niet binnen de reguliere opleidingstijd kan worden gerepareerd.

Na de inschrijving van collega Imke van den Brink (met uw handtekening als gloednieuwe voorzitter van de RGS) op 15 april jl. als laatste nucleair geneeskundige (zie interview elders in deze editie) is inmiddels voor uw eigen specialisme, nucleaire geneeskunde, het register voor nieuwe specialisten na 38 jaar afgesloten. Hoe kijkt u terug op deze periode?

Formeel is het specialistenregister nucleaire geneeskunde niet gesloten, maar zal er vanuit Nederlandse opleidingen geen instroom meer zijn. Die worden nu erkend als (nucleair) radioloog. In Nederland heeft nucleaire geneeskunde een weloverwogen stap naar de toekomst gezet, waarbij synergie tussen radiologie en nucleaire geneeskunde leidt tot nog beter opgeleide specialisten die zelfstandig kunnen werken met het hele palet aan beeldvorming en therapie binnen ons vakgebied. Ik ben er trots op dat we dit in Nederland hebben kunnen realiseren. Nucleair geneeskundigen hebben zich de laatste twee decennia sterk ontwikkeld op het gebied van multimodale beeldvorming en therapie, en de nieuwe generatie wordt breed en efficiënt opgeleid om hierin verder te groeien. Dit past ook goed in de FMS-visie van de Medisch Specialist 2025 en de KNMG-visie van de rol van de arts in 2040.♦

First experience in UMCG with LAFOV PET: opportunities & challenges

J. van Sluis, MSc; J.H. van Snick, MSc; W. Noordzij, MD, PhD; A.H. Brouwers, MD, PhD; Prof. R. Boellaard, PhD; Prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD; Prof. A.W.J.M. Glaudemans, MD, PhD; Prof. A.A. Lammertsma, PhD; Prof. C. Tsoumpas, PhD; Prof. R.H.J.A. Slart, MD, PhD

Medical Imaging Center, Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, University Medical Center Groningen

Abstract

One of the first long axial field of view (LAFOV) scanners, the Biograph Vision Quadra PET/CT (Siemens Healthineers), was installed at the University Medical Centre Groningen and this article describes the purchasing considerations for investing in such an expensive PET/CT system, first experience in daily clinical practice, and future clinical and research challenges and opportunities.

Introduction

The most specific and sensitive imaging modality for visualising and measuring human (patho) physiology *in vivo* is PET (1). PET is a firmly established biomedical imaging modality with applications in routine clinical diagnostic imaging, but also in research, including clinical trials (2). The ability to identify the lines of response of annihilation photons traveling in about 180 degrees eliminates the need of physical collimation and strengthens the sensitivity of PET imaging. Additionally, state of the art digital PET/CT systems are able to retrace the position of the annihilation event with good timing precision (around 210 -400 ps (3)). In general, system sensitivity has been a crucial limiting factor for imaging with high temporal resolution. A substantial increase of the measured annihilation photons will result in improved statistics with substantially increased signal-to-noise ratio (4).

The increased sensitivity of LAFOV PET systems results in images with exceptionally lower noise levels and better anatomical details than for conventional PET systems, including brain substructures (basal ganglia subregions (5)) and vessel walls. This improvement in image quality may have direct impact on clinical applications, resulting in better understanding of disease burden and residual disease evaluation (6). Alternatively, the higher system sensitivity means that the same diagnostic image quality can be obtained with shorter scan durations or with lower injected dose than is typically used in current clinical practice (6,7). In addition, the large axial coverage allows for dynamic imaging of an organ of interest together with a large vascular structure, where (in principle) the latter can be used to generate an image derived input function (IDIF) (4).

One of the first LAFOV systems, the 106 cm axial field of view (FOV) Biograph Vision Quadra PET/CT (Siemens Healthineers), was placed at the University Medical Centre Groningen and this article will describe the business case for purchasing such an expensive PET/CT system, first experience in daily clinical practice, and future clinical and research challenges and opportunities.

Purchasing considerations

For many hospitals, investing in an LAFOV PET system is too costly to justify to the board of directors. Hence, a realistic business plan is needed, focusing on the opportunities of LAFOV to substantially increase patient throughput (4). It is important to note that several requirements need to be fulfilled to achieve this high patient throughput: 1) as shorter scan duration can be interchanged with lower injected dose (8), a substantial increase in patient throughput can only be achieved if one accepts only a moderate decrease in administered dose; 2) high patient throughput requires rapid successive tracer injections and the radiochemistry lab should be able to keep up with this higher frequency; 3) for higher patient throughput, more facilities are needed for patient preparation (i.e. sufficient uptake and changing rooms); and 4) enough personnel should be available to prepare patients and acquire scans, and of course physicians to read and report those scans.

At present, replacing conventional systems with a LAFOV PET may be financially difficult for many centres. However, if the demand for patient scans is growing, it will be cheaper to increase scanning capacity by replacing one or more conventional systems with an LAFOV PET scanner than with multiple conventional PET/CT systems. As LAFOV system dimensions are similar as those of a conventional system, an LAFOV scanner will fit in an existing room without the need for refurbishments (4). In addition, although you need more personnel to operate an LAFOV

scanner, it will probably be less than for two conventional scanners.

First clinical experience

Improved image quality

For an initial assessment of the performance of the LAFOV Quadra, paired scans were performed on both the Quadra and a (conventional, short axial field of view) digital Biograph Vision PET/CT (Siemens Healthineers). This comparison showed a substantial improvement in image quality, i.e. a higher signal-to-noise ratio (SNR). Examples of acquired patient images are shown in figures 1, 2, 3 and 4.

Reduced scan duration

The next step was to investigate to what extent a reduction in scan duration (equivalent to a proportional reduction in injected dose) would still result in adequate diagnostic image quality. Example patient images for different scan durations are shown in figures 3, 4 and 5.

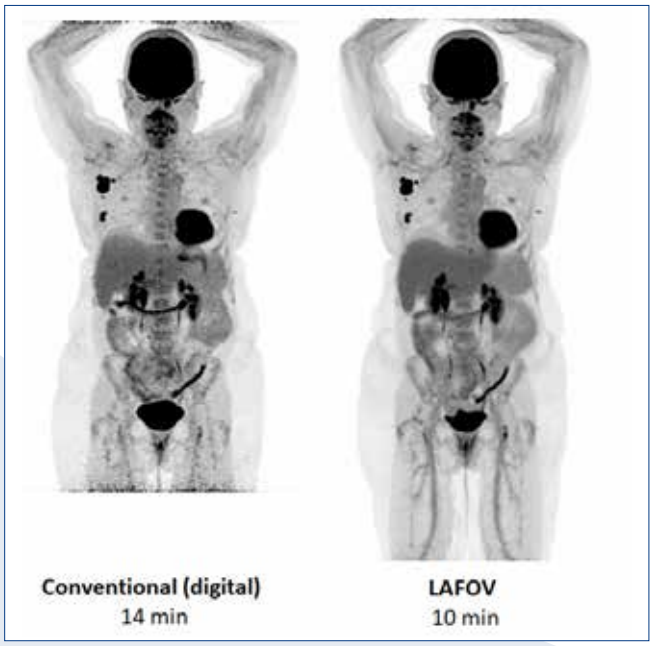


Figure 1. Whole body maximum intensity projection images of a 65 year old female patient with metastatic breast cancer who received an intravenous injection of 200 MBq [^{18}F]FDG. Images were obtained with a total scan duration of 10 min. using the LAFOV Biograph Vision Quadra PET/CT. Subsequently, images were obtained with an acquisition time of approximately 14 min on the conventional digital Biograph Vision PET/CT. Images on the Vision were acquired at approximately 60 min. post injection, whereas images on the Vision were obtained 19 min. later in time. No Gaussian smoothing was applied during reconstruction of these images.

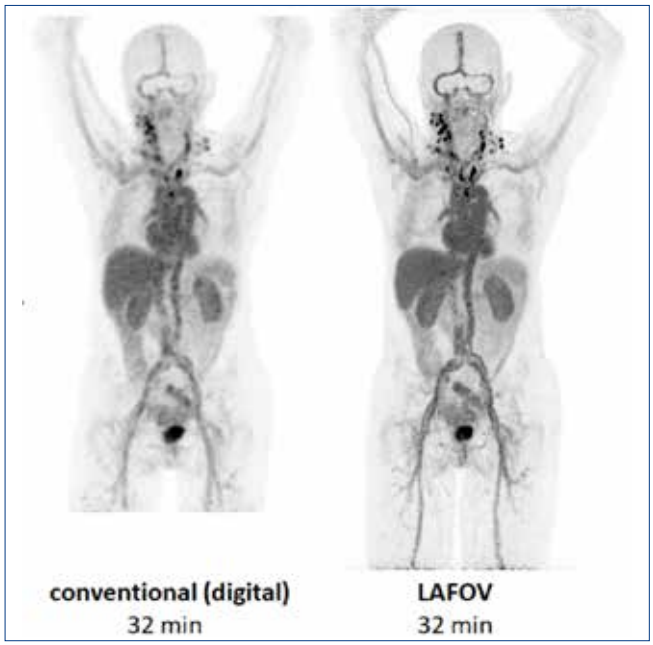


Figure 2. Whole body maximum intensity projection images of a 71 year old female patient with metastatic breast cancer who received an intravenous injection of 37 MBq [^{89}Zr]trastuzumab. Images were obtained with a total scan duration of 32 min. on both the conventional digital Biograph Vision PET/CT (left) and the LAFOV Biograph Vision Quadra PET/CT (right). Scans on both systems were acquired at 4 days post injection. A 7 mm Gaussian smoothing filter was applied to the images obtained on the Vision to reduce noise levels, whereas no smoothing was applied to the images obtained on the Quadra. Images were adapted from (9).

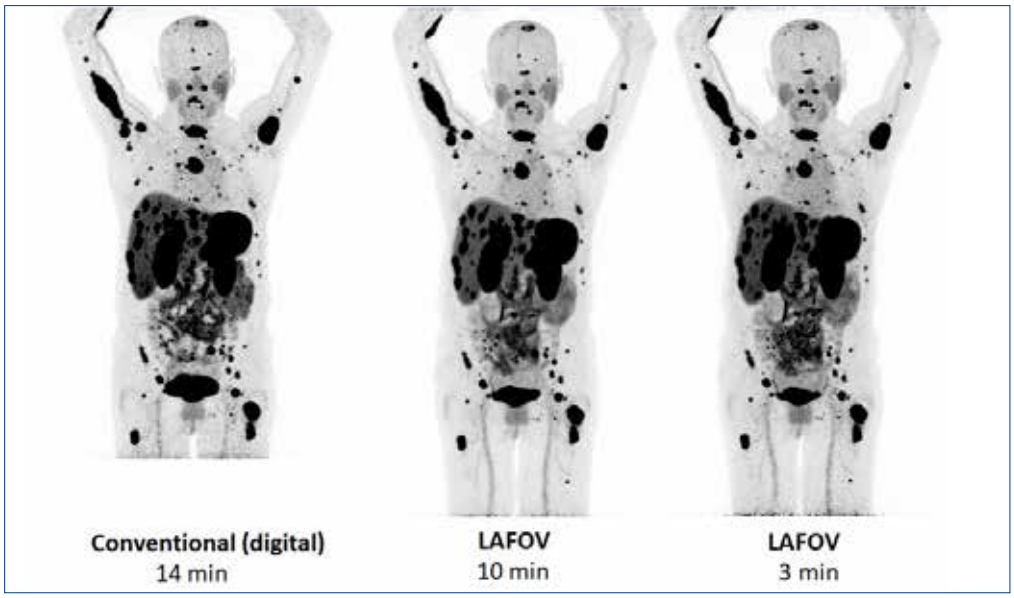


Figure 3. Whole body maximum intensity projection images of a 66 year old female patient with a metastasised neuroendocrine tumour who received a 115 MBq intravenous injection of [^{68}Ga]DOTATOC together with 80 mL intravenous contrast. Images were acquired using a total scan duration of approximately 14 min. using the conventional digital Biograph Vision PET/CT (left) and, using the LAFOV Biograph Vision Quadra PET/CT, total scan durations of 10 (middle) and 3 (right) min. Images on the Quadra were acquired at approximately 60 min. post injection, subsequently images on the Vision were obtained 20 min. later in time. No Gaussian smoothing was applied during reconstruction of these images.

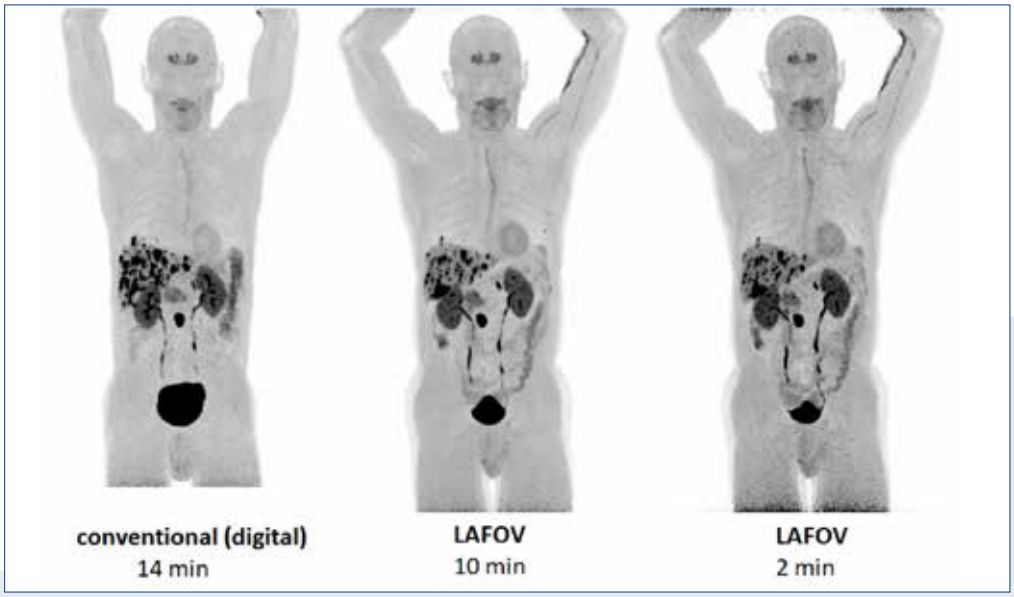


Figure 4. Whole body maximum intensity projection images of a 64 year old male patient with a metastasised neuroendocrine tumour who received a 220 MBq intravenous injection of [^{18}F]F-DOPA together with 150 mg oral carbidopa. Images were obtained with a total scan duration of approximately 14 min. using the conventional digital Biograph Vision PET/CT (left) and, using the LAFOV Biograph Vision Quadra PET/CT, total scan durations of 10 (middle) and 2 (right) min. Images on the Quadra were acquired at approximately 60 min. post injection, subsequently images on the Vision were obtained 21 min. later in time. No Gaussian smoothing was applied during reconstruction of these images.

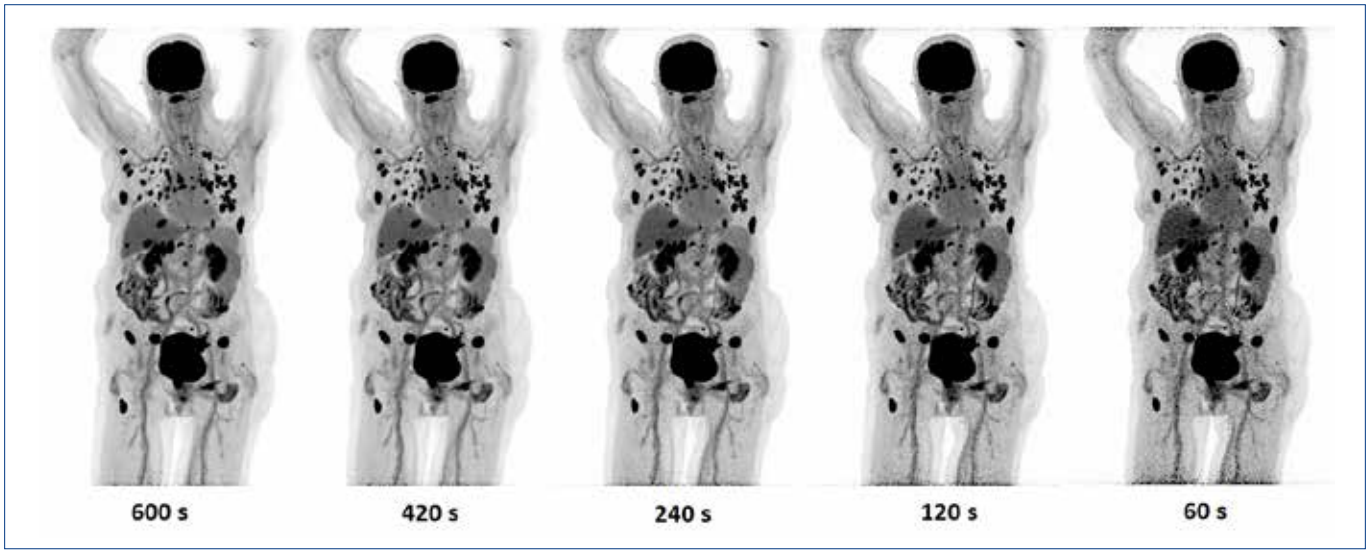


Figure 5. Maximum intensity projection images of an 85 year old female patient with metastatic breast cancer who received a weight-based (81 kg) injection of 240 MBq [^{18}F]FDG activity and underwent a single LAFOV Quadra PET/CT scan of 10 min. Scans were acquired in listmode at 60 min. post injection and reprocessed to reconstruct additional images for shorter scan durations. No Gaussian smoothing was applied during reconstruction of these images.

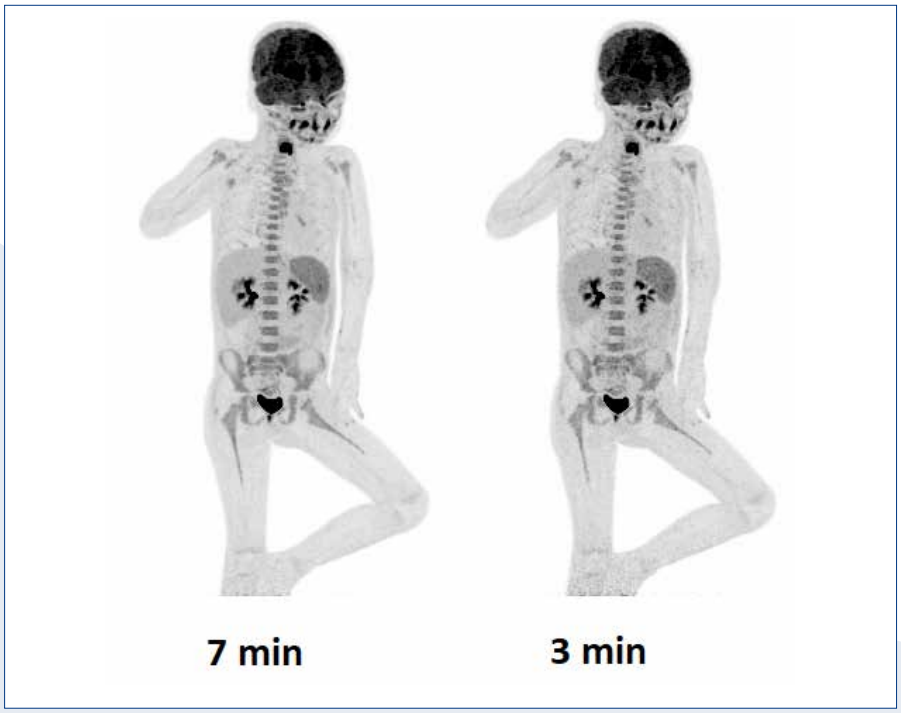


Figure 6. Maximum intensity projection images of a 5 year old female patient with endocarditis who received a weight-based (17 kg) injection of 28 MBq [^{18}F]FDG activity and underwent a single LAFOV Quadra PET/CT scan of 7 min. Scans were acquired in listmode at approximately 60 min. post injection and reprocessed to reconstruct additional images at shorter scan durations. No Gaussian smoothing was applied during reconstruction of these images.

These initial examinations indicated that scan duration can be reduced to approximately 2 min for adequate diagnostic image quality using an optimised clinical reconstruction protocol without applying Gaussian smoothing. When additional Gaussian smoothing is applied during reconstruction, even shorter acquisition times could be used. It should be noted that, instead of reducing scan time, the injected tracer dose could have been lowered to the same extent, which opens up possibilities in for example paediatric care (see figure 6). The shorter scan time, still producing adequate image quality, indicates that a reduction of the dose with at least a factor 2 for future paediatric examinations is feasible.

Future clinical and research opportunities and challenges

Apart from the obvious increase in image quality, faster scan protocols, and imaging with lower radiation exposure, there are many more opportunities in both daily clinical practice and research.

Lower radiation exposure
The significant reduction in injected dose that is possible may enable screening of high-risk populations for abnormal cells that may become cancerous in subjects who have no symptoms (yet).
In oncology, many patients undergo repeat imaging, especially when evaluating treatment response.
More frequent response monitoring assessments, and consequently the possibility to swiftly switch to another therapy, thereby providing the possibility of more effective treatment is possible due to a reduction in administered tracer dose (4,10). In particular in the case of monoclonal antibody (mAb) treatment, lowering the administered ^{89}Zr dose allows for repeat immunoPET scans for improved follow-up on treatment.

At present, immunoPET is used almost exclusively in oncological patients with a relatively short life expectancy. By reducing radiation exposure through lowering the amount of administered ^{89}Zr, it becomes possible to use labelled mAbs for other indications, such as younger patients with inflammatory diseases.
In addition, lower radiation exposure facilitates PET imaging of children, who are considerably more sensitive to the carcinogenic effects of ionising radiation than adults (11). PET imaging using an LAFOV system can be reduced to such an extent, that the CT dose will be the dose limiting factor. Hence, more emphasis will be placed on using ultra low dose CT scans and on developing reconstruction algorithms that do not require a CT scan for attenuation correction.
LAFOV PET also has the potential to facilitate and improve efficacy of drug development, a process that is known to be cumbersome and expensive (12). A major limitation, often limiting the number of scans performed during a trial, is the maximum permissible radiation dose. LAFOV PET enables imaging with lower doses, resulting in less restrictions in the number of scans, which in turn provides more flexibility to assess various biological processes with a combination of different tracers (4,10). Such a substantial reduction in radiation exposure may even allow inclusion of healthy volunteers in clinical drug development trials.

Delayed imaging
Equivalent to imaging with less injected radioactivity, the increased sensitivity of an LAFOV scanner could also be used for delayed imaging, i.e. with acquisition times post injection that are far beyond the possibilities of conventional PET systems. For example, for [^{18}F]FDG, imaging could be performed anytime within the 2-24 hours post injection window (5,7). This prolonged uptake time ensures more complete trapping of the tracer via the hexokinase enzyme in metabolically active tissues. Tumour contrast increases over time and nearly full washout of free (i.e. non-metabolized background) [^{18}F]FDG occurs, resulting in a higher lesion-to-background ratio. Delayed imaging is particularly promising in detecting metastases in tissues with high physiological uptake such as the liver, where prolonged clearance may be helpful (13). For semi-quantitative purposes, the acquired standardised uptake value (SUV) image at later times will better resemble a parametric image of the [^{18}F]FDG net influx rate constant (K_i), thereby potentially obviating the need for time consuming whole body dynamic image acquisitions.
A prolonged uptake time with long-lived radionuclides, such as ^{89}Zr-labelled mAbs, beyond 7 days, is expected to similarly result in an improved lesion-to-background ratio. Furthermore, combining delayed imaging with novel radioactive agents, including new ^{89}Zr-labelled tracers, will allow the study of biological processes over a longer period of time (14).

Dynamic imaging
The aforementioned semi-quantitative SUV of [^{18}F]FDG, derived from static images obtained at 60 minutes post injection, is commonly used as a surrogate of tumour metabolic activity (15). Although standardisation methods can mitigate SUV variability to a great extent (15-17), they cannot account for changes in plasma kinetics and cannot distinguish between specific and non-specific uptake which may lead to a dissociation between SUV measurements and actual tumour metabolic activity (18-20). In contrast, dynamic PET imaging is able to include this information as it allows spatiotemporal activity concentration measurements, providing voxel-wise metabolic information after applying full kinetic or Patlak analyses (21-23).
The higher sensitivity and larger axial coverage of the body allows LAFOV PET to capture relatively noise free time-activity curves in multiple organs and lesions, which enhances the ability to study pharmacokinetic behaviour of the radiotracers. Using conventional PET systems, an image derived input function (IDIF) can only be obtained for studies where the heart is in the (restricted) FOV. As LAFOV PET imaging captures the heart together with all other main organs of interest, it ensures the FOV always contains a large vascular structure for an IDIF (4). In addition, the inclusion of the liver may provide a means to non-invasively correct an IDIF for labelled metabolites.
Most importantly, dynamic total body scans make it possible to derive quantitative biological information for multiple lesions. This is important in those cases where interlesional heterogeneity exists and where static images are non-informative or misleading, such as for ^{11}C-erlotinib (24). Given known associations of tumour heterogeneity with resistance to targeted therapy, capturing all lesions simultaneously is important for response monitoring (25), as overall

Table 1. Overview of opportunities and challenges of an LAFOV PET/CT scanner. Adapted from (4)

Opportunities	Challenges
Improved image quality because of increased sensitivity • No need for smoothing, therefore maintenance of high spatial resolution • Ability to reconstruct at smaller voxel size, allowing high spatial resolution • Detect low-grade uptake • Detect disease at earlier stage • Delayed imaging for imaging slower biological processes (e.g. immunotherapy)	• Amend PET image standardisation and harmonisation protocols
Shorter scan duration • High patient throughput • Scan ICU patients • Scan paediatric patients (possibly) without anaesthesia • Increase patient comfort and compliance	• More patient preparation facilities needed • More staff needed for patient care and image reading (not if the scanner replaces 2 or more conventional scanners) • Radiochemistry lab should be able to handle increased successive activity injections
Dose reduction • Imaging radiosensitive populations (paediatrics, pregnant women, etc.) • More frequent imaging for improved therapy response evaluation • Dual tracer imaging • Wider acceptance for use in clinical trials • Possibility of including healthy volunteers in clinical trials • Use of labelled monoclonal antibodies for other indications than oncology	• Still attenuation correction using CT, therefore CT will become the dose-limiting factor
Imaging kinetics with greater temporal range • Image faster biological processes because of higher temporal sampling • Image slower biological processes because of the ability to scan over a longer period of time • Derive an image derived input function with higher accuracy • Extract more valuable information from one scan	• Requires metabolite correction for tracers other than 18F-FDG • Slow computational times for reconstruction and complex kinetic modelling
Imaging with a longer axial view • Imaging multiple organ systems (e.g. organ axes) and/or lesions simultaneously (important in case of interlesional heterogeneity) • Presence of a large vascular structure in the FOV for obtaining an image derived input function	• Obtaining blood samples is difficult because accessible arteries are hard to reach • Expensive with regard to conventional PET • Claustrophobic patients will be less compliant • If it replaces multiple conventional scanners, there will be no back-up scanner in case of a breakdown

response depends on the response of the poorest lesion (4).
Typically, a whole body dynamic [^{18}F] FDG PET acquisition procedure can take a total examination time of up to 75 min. (26), including patient positioning and CT scanning, which makes the procedure time-consuming and logistically less attractive and feasible for daily clinical application. Previous work suggests that use of a population-averaged input function could be a good strategy to obtain accurate Ki estimates at a scan time interval of 30-60 min. post injection, making whole-body Patlak imaging more clinically feasible (27). The increased sensitivity of LAFOV PET could allow even shorter scan time intervals post injection.

Human connectome

Unique about an LAFOV system is capturing all relevant organs in one FOV with enhanced pharmacokinetic modelling possibilities, providing a unique means to quantitatively and non-invasively study physiological or pathophysiological interactions between organs and the human connectome, including brain-body interactions (6).
There is increasing evidence that many diseases, traditionally thought to be limited to a single organ, may in fact be the result of disturbances in the complex interplay between organs or organ systems (28). For example, with respect to the so-called brain-gut axis, it is now thought that bacteria in the gut may be linked to a whole family of neurological disorders (28-31). Furthermore, more evidence shows gut-lung crosstalk and herewith the effects of the gut microbiome and gastrointestinal disorders on chronic inflammatory reactions in the airways (32) and even treatment response in advanced non-small cell lung cancer (33). Finally, the importance of the gut-lung axis in managing COVID-19 diseases has been described. For example, targeting gut microbiota can avoid progression of COVID-19 (34-37). Here, labelling of immune cells of the gut to follow interactions with distant organ systems could be captured with LAFOV.
It has also become apparent that cardiovascular function, neurochemical asymmetries and depression are interconnected (38). Furthermore, the so-called brain-heart axis is implicated in cardiovascular complications after acute ischemic stroke, known as the stroke-heart syndrome (39).

Challenges

The use of an LAFOV PET/CT system provides many opportunities as described above, but it also poses challenges. A full overview of opportunities and challenges is provided in table 1 (4). As mentioned earlier, the most prominent challenge for clinical practice is the need for more uptake rooms to facilitate increased patient throughput. Other more technical/physical challenges are that standardisation and harmonisation guidelines, developed for conventional FOV systems, need to be amended for LAFOV. In addition, claustrophobic patients will find an LAFOV system more challenging than a conventional scanner. Finally, in case an LAFOV scanner has replaced several (two or more) conventional scanners, there may not be a back-up scanning option when it breaks down.

Conclusion

LAFOV PET is the newest addition to the (molecular) imaging armamentarium. It provides many unique opportunities that were not available before, e.g. improved image quality, opportunities to substantially reduce dose and/or scan duration, improved accuracy in monitoring and predicting treatment response, and a means to study molecular interactions between organs. It is expected that this generation of scanners will significantly advance the field of molecular imaging in the near future, and it could become the new standard in the not too distant future.

r.h.j.a.slart@umcg.nl ♦

References

1. Jones T, Townsend D. History and future technical innovation in positron emission tomography. J Med Imaging. 2017;4:011013
2. Berg E, Cherry SR. Innovations in Instrumentation for Positron Emission Tomography. Semin Nucl Med [Internet]. Elsevier Inc.; 2018;48:311-31
3. Surti S, Viswanath V, Daube-Witherspoon ME, Conti M, Casey ME, Karp JS. Benefit of improved performance with state-of-the art digital PET/CT for lesion detection in oncology. J Nucl Med. 2020;61:1684-90
4. Slart RHJA, Tsoumpas C, Glaudemans AWJM, Noordzij W, Willemsen ATM, Borra RJH, et al. Long axial field of view PET scanners: a road map to implementation and new possibilities. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2021;48:4236-45
5. Pantel AR, Viswanath V, Daube-witherspoon ME, Dubroff JG, Muehllehner G, Parma MJ, et al. PennPET Explorer : Human Imaging on a Whole-Body Imager. J Nucl Med. 2020;61:144-51
6. Surti S, Pantel AR, Karp JS. Total Body PET: Why, How, What for? IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci. 2021;4:283-92
7. Badawi RD, Shi H, Hu P, Chen S, Xu T, Price PM, et al. First human imaging studies with the explorer total-body PET scanner. J Nucl Med. 2019;60:299-303
8. Boellaard R, Oyen WJG, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in

multi-centre trials. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:2320-33
9. Brouwers AH, van Sluis J, van Snick JH, Schröder CP, Baas IO, Boellaard R, et al. First-time imaging of [89Zr]trastuzumab in breast cancer using a long axial field-of-view PET/CT scanner. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;3-5
10. Nadig V, Herrmann K, Mottaghy FM, Schulz V. Hybrid total-body pet scanners – current status and future perspectives. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 2022;445-59
11. Kleinerman RA. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. Pediatr Radiol. 2006;36:121-5
12. Matthews PM, Rabiner EA, Passchier J, Gunn RN. Positron emission tomography molecular imaging for drug development. Br J Clin Pharmacol. 2011;73:175-86
13. Lee JW, Kim S, Lee SM, Moon SH, Kim T. Detection of Hepatic Metastases Using Dual-Time-Point FDG PET / CT Scans in Patients with Colorectal Cancer. 2011;565-72
14. Berg E, Gill H, Marik J, Ogasawara A, Williams S, van Dongen G, et al. Total-Body PET and Highly Stable Chelators Together Enable Meaningful 89Zr-Antibody PET Studies up to 30 Days After Injection. J Nucl Med. 2020;61:453-60
15. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;42:328-54
16. Weber WA. Use of PET for monitoring cancer therapy and for predicting outcome. J Nucl Med. 2005;46:983-95
17. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. J Nucl Med. 2006;47:1059-66
18. Freedman NMT, Sundaram SK, Kurdziel K, Carrasquillo JA, Whatley M, Carson JM, et al. Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:46-53
19. Huang SC. Anatomy of SUV. Nucl Med Biol. 2000;27:643-6
20. Lammertsma AA, Hoekstra CJ, Giaccone G, Hoekstra OS. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33:S16-21
21. Karakatsanis NA, Lodge MA, Tahari AK, Zhou Y, Wahl RL, Rahmim A. Dynamic whole body PET parametric imaging: I. Concept, acquisition protocol optimization and clinical application Nicolas. Phys Med Biol. 2014;49:1012-6
22. Karakatsanis NA, Zhou Y, Lodge MA, Casey ME, Wahl RL, Zaidi H, et al. Generalized whole-body patlak parametric imaging for enhanced quantification in clinical PET. Phys Med Biol. IOP Publishing; 2015;60:8643-73
23. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. J Cereb Blood Flow Metab. 1985;5:584-90
24. Yaqub M, Bahce I, Voorhoeve C, Schuit RC, Windhorst AD, Hoekstra OS, et al. Quantitative and simplified analysis of 11C-erlotinib studies. J Nucl Med. 2016;57:861-6
25. Dagogo-jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nat Publ Gr [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;15:81-94
26. Zaidi H, Karakatsanis N. Nuclear medicine: Physics special feature review article: Towards enhanced pet quantification in clinical oncology. Br J Radiol. 2018;91
27. van Sluis J, Yaqub M, Brouwers AH, Dierckx RAJO, Noordzij W, Boellaard R. Use of population input functions for reduced scan duration whole-body Patlak 18F-FDG PET imaging. EJNMMI Phys. EJNMMI Physics; 2021;8:11
28. Borghammer P, Berge N Van Den. Brain-First versus Gut-First Parkinson ' s Disease : A Hypothesis. 2019;9:S281-95
29. Willyard BC. HOW GUT BACTERIA ALTER THE BRAIN. 2006;590:22-5
30. Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. Journal of Neuroinflammation; 2020;17:1-20
31. Klingelhoefer L, Reichmann H. Pathogenesis of Parkinson disease - the gut - brain axis and environmental factors. Nat Publ Gr. Nature Publishing Group; 2015;11:625-36
32. Wang H, Liu JS, Peng SH, Deng XY, Zhu DM, Javidiparsijani S, et al. Gut-lung crosstalk in pulmonary involvement with inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2013;19:6794-804
33. Cvetkovic L, Régis C, Richard C, Derosa L, Leblond A, Malo J, et al. Physiologic colonic uptake of 18F-FDG on PET/CT is associated with clinical response and gut microbiome composition in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; 2021;48:1550-9
34. d'Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the Management

of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. Front Med. 2020;7:1-7
35. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Leggeri C, et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? J Transl Med. BioMed Central; 2020;18:1-22
36. Crawford MS, Nordgren TM, McCole DF. Every breath you take: Impacts of environmental dust exposure on intestinal barrier function–from the gut-lung axis to COVID-19. Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol. 2021;320:G586-600
37. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. Mucosal Immunol. 2019;12:843-50
38. Segarra AB, Prieto I, Ramírez-sánchez M. Is there a link between depression , neurochemical asymmetry and cardiovascular function? 2020;7:360-72
39. Battaglini D, Robba C, Lopes A, Samary S, Silva PL, Pizzol FD, et al. Brain - heart interaction after acute ischemic stroke. Critical Care; 2020;24:1-12

Social defeat as a risk factor for psychosis in autism

R. Schalbroeck, PhD
November 5, 2021
Universiteit Maastricht

Promotores:
Prof. J.P. Selten, MD, PhD
Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD
Prof. J. Booij, MD, PhD

Introductie

Epidemiologische studies hebben in de afgelopen decennia verschillende risicofactoren voor het ontwikkelen van een psychotische stoornis geïdentificeerd. Naast erfelijke factoren valt op dat dit risico onder andere samenhangt met migratie, een lage intelligentie, opgroeien in een stedelijke omgeving, het meemaken van traumatische ervaringen in de kindertijd en drugsgebruik. Volgens de *social defeat*-hypothese is een gemeenschappelijke noemer van deze risicofactoren de blootstelling aan een ondergeschikte positie of een (ongewenste) status van buitenstaander (1). Verder stelt de hypothese dat deze chronische ervaring van *social defeat* tot psychose leidt, doordat het de activiteit of responsiviteit van dopaminerge systemen in het brein verhoogt (2). Personen met een autismespectrumstoornis (ASS), of met subklinische kenmerken hiervan, worden eveneens veelvuldig blootgesteld aan negatieve sociale gebeurtenissen. Zij worden vaak gepest en gediscrimineerd, ervaren weinig sociale steun en voelen zich vaak eenzaam. Op basis van de *social defeat*-hypothese kan worden voorspeld dat personen met ASS, of met kenmerken van autisme, een verhoogd risico zullen hebben op het ontwikkelen van een psychose. Aangezien het ontwikkelen van een psychose geassocieerd is met een verhoogde activiteit van het dopaminerge systeem in het striatum, kan men dus ook voorspellen dat de activiteit van dit systeem daar verhoogd is.
De nucleaire geneeskunde is bij uitstek in staat om met behulp van SPECT en PET het functioneren van neurotransmitters als dopamine te bestuderen. Echter, tot op heden is het aantal SPECT- en PET-studies bij personen met ASS beperkt. Een recente studie die gebruik maakte van [^{11}C]raclopride PET vond dat de striatale dopamine afgifte in reactie op beloning verlaagd was bij volwassenen met ASS (n=10) ten opzichte van controles (n=12), terwijl amfetamine- of stress-geïnduceerde striatale dopamine afgifte nog niet is onderzocht. Slechts twee studies onderzochten de striatale dopaminesynthesecapaciteit bij ASS met [^{18}F]FDOPA PET, maar de steekproefgroottes waren erg klein (n=14 en n=8 personen met ASS), de resultaten waren tegenstrijdig en eventuele risicofactoren werden niet in kaart gebracht.
In het huidige promotieonderzoek is eerst met behulp van epidemiologische methoden nagegaan of personen met ASS of kenmerken van autisme een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een psychose. Vervolgens is met behulp van [^{18}F]FDOPA PET/CT onderzocht of de striatale dopaminesynthesecapaciteit van personen met ASS verhoogd is en samenhangt met ervaringen van *social defeat*.

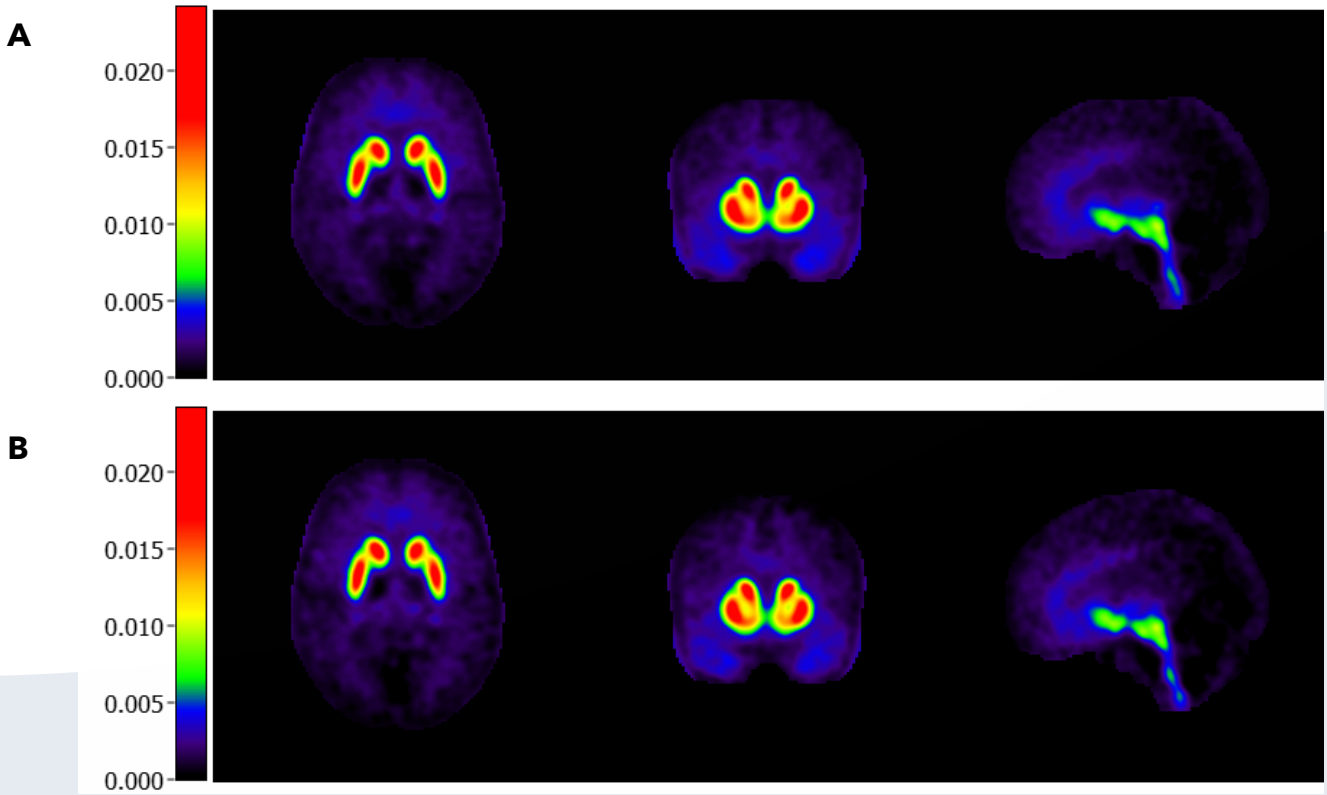
Het risico op het ontwikkelen van een psychose

In een eerste studie maakten wij gebruik van de psychiatrische casusregisters Midden-Nederland en Noord-Nederland om het verband tussen ASS en psychotische stoornissen te onderzoeken (3). Wij vonden dat personen met ASS (n=17.234) een substantieel risico hadden op het ontwikkelen van een psychotische stoornis (relatief risico ten opzichte van eerder gerapporteerde cijfers in de algemene bevolking = 2,97 vóór het 25^{e} levensjaar).
In een tweede studie onderzochten wij de relatie tussen subklinische kenmerken van autisme en psychose, waarbij wij gebruikmaakten van de Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), een cohortstudie van personen die in 1991 en 1992 zijn geboren in de voormalige provincie Avon in het Verenigd Koninkrijk. Wij vonden dat kinderen met moeilijkheden in de sociale communicatie meer psychotische ervaringen rapporteerden op leeftijden van 18 tot 24 jaar (n=3384, odds ratio=1,43, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,01–2,02). Traumatische ervaringen in de kindertijd, waaronder blootstelling aan fysiek en emotioneel misbruik

of verwaarlozing, seksueel misbruik en/of pesten, medieerden een groot deel van dit verband. Bovendien hield dit verband niet sterk samen met polygene risicoscores voor schizofrenie.
Samenvattend lijkt het risico op psychose, conform de voorspellingen van de social defeat-hypothese, verhoogd te zijn bij personen met ASS of met kenmerken van autisme.

Striatale dopaminesynthesecapaciteit

In een derde studie maakten wij gebruik van [^{18}F]FDOPA PET/CT om de relatie tussen autisme en striatale dopaminesynthesecapaciteit te onderzoeken. De resultaten lieten zien dat de dopaminesynthesecapaciteit van personen met ASS (*n*=44) niet verhoogd is ten opzichte van personen zonder ASS (*n*=22) (figuur 1) (4,5). Daarnaast hing deze capaciteit in beide groepen niet samen met zelf-gerapporteerde ervaringen van social defeat, zoals eenzaamheid of de ervaring te worden buitengesloten. Deze bevindingen lijken de *social defeat*-hypothese dus te weerspreken. Onze resultaten komen niet overeen met meerdere SPECT- en PET-studies die wel een verband vonden tussen striatale dopaminesynthesecapaciteit en/of dopamine afgifte en indicatoren voor *social defeat,* zoals studies bij migranten, mensen met een ernstige gehoorbeperking en mensen die zijn blootgesteld aan meer traumatische ervaringen in de kindertijd. Echter, twee recentere onderzoeken vonden ook geen verhoging in dopaminesynthesecapaciteit en dopamine afgifte bij personen blootgesteld aan traumatische ervaringen in de jeugd en/of volwassenheid.
Er zijn meerdere potentiële verklaringen voor deze uiteenlopende bevindingen. Zo is het mogelijk dat verschillende populaties anders reageren op *social defeat* en/of dat het uitmaakt onder welke omstandigheden *social defeat* wordt ervaren. Toekomstig onderzoek is noodzakelijk om de relatie tussen *social defeat* en activiteit van de neurotransmitter dopamine te verhelderen. Zo zou met behulp van [^{11}C]raclopride de responsiviteit van het dopaminerge systeem na blootstelling aan psychosociale stress en/of amfetamine bij personen met



Figuur 1. Transversale (links), coronale (midden) en sagittale (rechts) weergave van de gemiddelde opname van [^{18}F]FDOPA in het brein (k^{icer} min^{-1}) bij (A) personen met een autisme diagnose (n=44) en (B) een controlegroep zonder autisme (*n*=22). Figuur uit Schalbroeck et al. (5).

ASS kunnen worden onderzocht.

Conclusie

De bevindingen uit dit promotieonderzoek laten gemengd bewijs zien voor de *social defeat*-hypothese. Hoewel de risico's op psychotische stoornissen en psychotische ervaringen bij respectievelijk personen met ASS en personen met kenmerken van autisme verhoogd zijn en samenhangen met blootstelling aan negatieve sociale omstandigheden, liet een [^{18}F]FDOPA PET/CT studie bij personen met ASS geen verhoging zien in de striatale dopaminesynthesecapaciteit. Verder hing deze capaciteit niet samen met ervaringen van *social defeat*. De studies in dit proefschrift tonen de waarde aan van de nucleaire geneeskunde voor onderzoek naar biopsychosociale modellen van psychose. Toekomstig onderzoek met SPECT en PET zal noodzakelijk zijn om de complexe relaties tussen autisme, *social defeat*, psychose en dopaminerg functioneren in het brein te verhelderen.

rschalbroeck@gmail.com ♦

Referenties

1. Selten J-P, Cantor-Graae E. Social defeat: risk factor for schizophrenia? Br J Psychiatry. 2005;187(2):101-2
2. Selten J-P, Booij J, Buwalda B, Meyer-Lindenberg A. Biological mechanisms whereby social exclusion may contribute to the etiology of psychosis: a narrative review. Schizophr Bull. 2017;43(2):287-92
3. Schalbroeck R, Termorshuizen F, Visser E, et al. Risk of non-affective psychotic disorder or bipolar disorder in autism spectrum disorder: a longitudinal register-based study in the Netherlands. Psychol Med. 2019;49(15):2543-50
4. Schalbroeck R, van Velden FHP, de Geus-Oei L-F, et al. Striatal dopamine synthesis capacity in autism spectrum disorder and its relation with social defeat: an [18F]-FDOPA PET/CT study. Transl Psychiatry. 2021;11:1-10
5. Schalbroeck R, de Geus-Oei L-F, Selten J-P, et al. Cerebral [18F]-FDOPA uptake in autism spectrum disorder and its association with autistic traits. Diagnostics. 2021;11(12):2404

Painting proteins to study cardiovascular pathology

ir. A. Dickhout, PhD
February 24, 2022
Universiteit Maastricht

Promotores:
Prof. T.M. Hackeng, PhD
R. Koenen, PhD

Co-promotor:
ir. I. Dijkgraaf, PhD

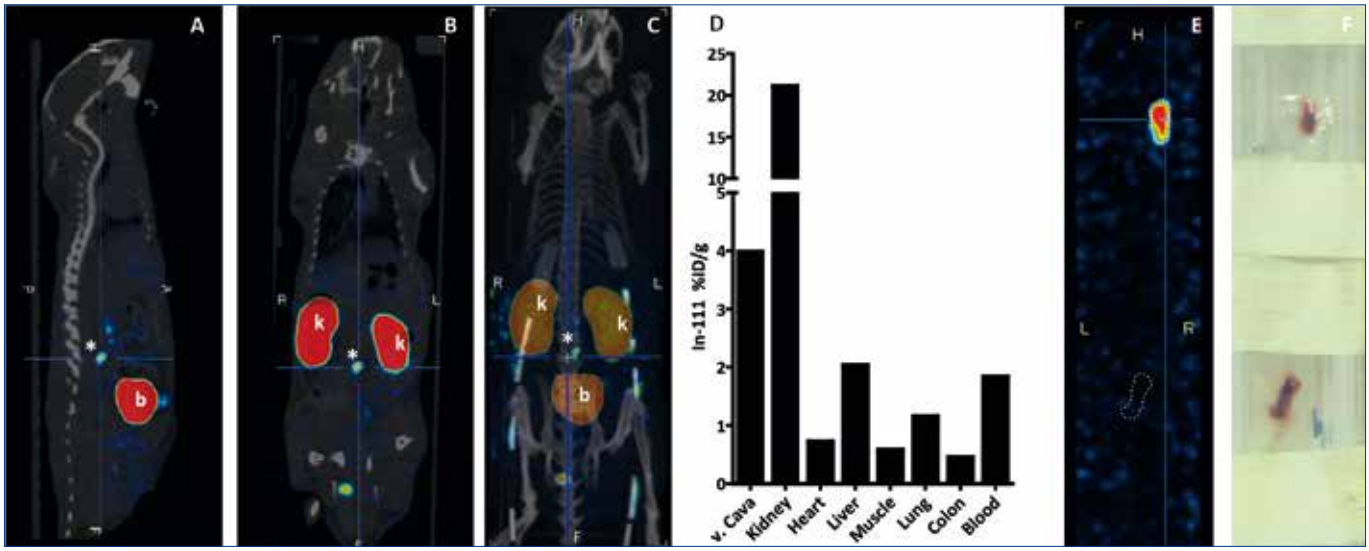
Cardiovascular disease

Cardiovascular disease causes eminent morbidity and mortality across the globe. As the aetiology is complex and diagnosis is often in a late stage of disease, deciphering molecular mechanisms underlying cardiovascular pathology is vital to advance diagnosis and prevention. In the first part of this thesis, we use different molecular imaging strategies to elucidate molecular and cellular communication underlying cardiovascular pathology. These molecular mechanisms have the potential to pose as excellent imaging targets, which we exploit in the second part of this thesis to image thrombosis in a mouse model using SPECT/CT.

Cellular communication

A class of proteins playing a major role in the communication between cells of the blood and the vasculature are chemokines. The chemokines CCL5 and CXCL4 can form heterodimers and with CXCL4 enhancing the CCL5-mediated monocyte attraction, drive atherosclerosis. Understanding the localization and behaviour of these two chemokines is thereby important in understanding atherosclerosis formation. We use different high-resolution microscopy techniques to analyse the localization of CXCL4 and CCL5 in resting platelets. Both are α-granule proteins, but previous studies suggest differential release upon different stimuli. In this thesis, we show that CCL5 and CXCL4 in resting platelets can be imaged with light microscopy, electron microscopy, and combined light and electron microscopy. The results suggest there is differential storage of CCL5 and CXCL4 in α-granules, possibly explaining differential release. We also investigate the fate of CCL5 and CXCL4 after platelet release and deposition on endothelial cells *in vitro*. Chemokines are incubated with primary endothelial cells and an endothelial cell line, and chemokine localization is studied. CXCL4 is localised partly on the membrane, and partly internalized in endothelial cells, in contrast to CCL5 which is all internalized quickly, and no CCL5 is left on the cellular membrane. Intracellular, chemokines localise partly to the nucleus. The internalization is rapid and active endocytosis dependent on dynamin, clathrin, and G protein-coupled receptors (GPCRs), but not on surface proteoglycans. Intracellular calcium signals are found to be increased by chemokine treatment, however, monocyte recruitment under laminar flowing conditions is unaltered. Studying blood cell interactions under laminar flow is extremely important, as different interactions take place under different shear stress. This thesis harbours a methodologic paper, in which we provide a detailed protocol that can be adjusted based on the specific interactions to be studied, for both human and mouse cells. As a representative example, human monocytic cells are flowed over healthy primary endothelial cells at venous shear. Monocyte adhesion is markedly increased after endothelial stimulation with TNFα. Human neutrophil to human platelet adhesion is increased after platelet stimulation with the PAR1 ligand TRAP-6. Using platelets of JAM-A$^{+/+}$ and JAM-A$^{-/-}$ mice, and the mouse monocytic cell line RAW264.7, JAM-A deficiency increases the adhesion of mouse monocytes. This increased adhesion is likely based on the GPIbα-$\alpha_M\beta_2$ axis, as blocking of both receptors decreases monocyte adhesion.

Platelets can be activated by different stimuli. In this thesis, we focus on platelet stimulation by galectin-1 and CXCL4. We show that both proteins stimulate platelets in a complementary matter, as galectin-1 stimulation results in robust activation of integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ without expression of P-selectin, whereas CXCL4 stimulation fails to induce an $\alpha_{IIb}\beta_3$ response but does lead to P-selectin expression. Pre-incubation of the



Figuur 1. Representative SPECT/CT overlays of sagittal (A) and coronal (B) views, and a 3D model (C) of a mouse 6 hr after IVC ligation, injected with ^{111}In-A16. High uptake of the tracer is seen in kidneys (k), bladder (b) and thrombus (*). (D) accompanying biodistribution of this mouse showing high uptake in the v. cava and kidneys, expressed as percentage injected dose per gram tissue (%ID/g). (E) Ex vivo SPECT scan of the thrombus (top dotted line). The lower dotted line outlines the IVC of a sham-surgery mouse injected with ^{111}In-A16. (F) Embedded thrombi.

galectin and chemokine leads to additive platelet activation rather than a synergistic response. Desialylation of platelets leads to a higher galectin-1 binding and response in contrast to expectation, and despite unaltered P-selectin and higher PS-exposure on desialylated platelets stimulated with CXCL4, aggregation is completely abolished.

Imaging thrombosis

With a globally ageing population, the lifetime risk of thrombo-embolic and ischemic diseases is increasing. Survival rates after thrombo-embolic disease, such as pulmonary embolism (PE) but also ischemic stroke and myocardial infarction, are inversely correlated with time to treatment and therefore it is important to diagnose early after onset. Fibrinolytic therapy (lysis) is the first line of treatment for these ischemic diseases, but resistance to lysis increases with the age of the thrombus, while the hazard of severe side effects such as gastrointestinal bleeding or intracerebral haemorrhage remains. The first hours after thrombus formation is the timeframe in which thrombolytic treatment with tissue plasminogen activator (tPA) is indicated for PE, ischemic stroke, and ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), as well as other thrombosis-related off-label indications. Therefore diagnosing early thrombus formation will aid in selecting patients that will benefit from fibrinolytic therapy.

During early thrombogenesis, activated factor XIII (FXIIIa) cross-links α_2-antiplasmin to fibrin to protect it from early lysis. This feature is exploited in the second part of the thesis to develop an α_2-antiplasmin-based imaging agent (A16) to detect early clot formation likely susceptible to thrombolysis treatment. First, efficient *in vitro* fluorescent- and ^{111}In-labelled imaging probe-to-fibrin crosslinking is obtained. Next, thrombus formation is induced in C57Bl/6 mice by endothelial damage ($FeCl_3$) or by ligation (stenosis) of the infrarenal vena cava (IVC). Two or six hours post-surgery respectively, mice are injected with ^{111}In-DTPA-A16 and ExiTron™ Nano12000, and binding of the imaging tracer to thrombi *in vivo* is assessed by SPECT/CT. Subsequently, *ex vivo* IVCs are subjected to autoradiography and histochemical analysis for platelets and fibrin. *In vivo* IVC thrombosis models yields stable platelet-rich thrombi with $FeCl_3$, and fibrin and red cell-rich thrombi with stenosis. Clot formation in the vena cava corresponds with a SPECT hotspot using the A16 imaging probe as a molecular tracer, as shown in figure 1. The fibrin-targeting A16 probe shows specific binding to murine thrombi in *in vitro* assays and the *in vivo* DVT model. The use of specific and covalent fibrin-binding probes might enable clinical non-invasive imaging of early and active thrombosis.

annemiekdickhout@hotmail.com ♦

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

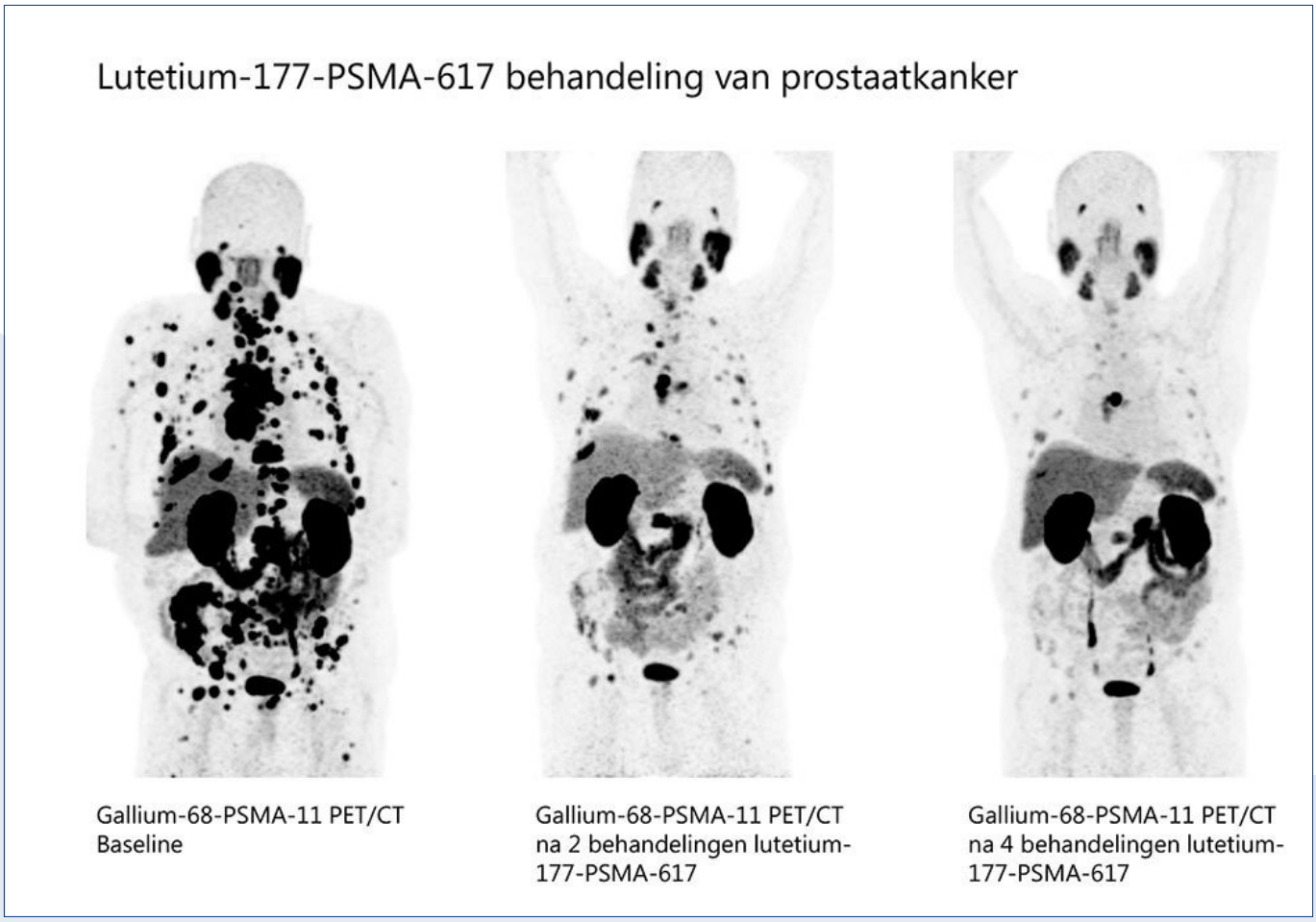
Our focus is to provide service of a very high standard.
Thereby we chose high quality products.
Products that we believe in.
We are ISO certified and have qualified and trained service technicians for repairs and maintenance of our products.
Please visit our website and contact us if you are interested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

Terugkijken om vooruit te kijken - Van Zevalin naar PSMA therapie, in 7 stappen om de valkuilen heen

J. Lavalaye, MD, PhD
Afdeling Radiologie & Nucleaire Geneeskunde, Sint Antonius ziekenhuis, Nieuwegein, Utrecht
Voorzitter NVNG werkgroep Introductie PSMA therapie

We staan aan de vooravond van de grootschalige introductie van een veelbelovende nucleaire therapie: Lutetium-177 PSMA ([^{177}Lu]Lu-PSMA) bij patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC). Het werkt goed, heeft weinig bijwerkingen, en is geschikt voor veel patiënten. Deze therapie is in meerdere ziekenhuizen in Nederland beschikbaar en wordt vergoed door de verzekeraar (figuur 1).

Dat klinkt goed, maar we hebben dit als nucleaire gemeenschap eerder meegemaakt. Namelijk de introductie van [^{90}Y]Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) voor non-Hodgkin lymfoom. Een therapie met gerichte bestraling



Figuur 1. PSMA PET scan van patiënt behandeld met [^{177}Lu]Lu-PSMA therapie met goede respons (Bron: nieuwsbericht prostaatkankerstichting https://prostaatkankerstichting.nl/theranostiscs-met-lutetium-177-psma-behandeling/).

van lymfomen. Een helder principe, een mooi target, CD20 binding aan lymfoomcellen, koppelen aan de bètastraler Yttrium-90 ([^{90}Y]).
En het middel werkte goed. Studies toonden goede resultaten, met opvallend weinig bijwerkingen, en daarmee een behoud van de kwaliteit van leven voor de patiënt. Maar al bij de introductie was er ruis, onduidelijkheid. Er is een versie met [^{90}Y] (Zevalin), maar ook een versie met [^{131}I]I-tositumomab (Bexxar). Zijn die allebei goed? Welke is beter? Patiënt en hematoloog willen het beste middel. Tweede discussiepunt was de dosis, gebruik je een standaard dosis of bepaal je de dosis met voorafgaande dosimetrie? En hoe voer je die uit?
Daarbij kwam het ook aan op de samenwerking tussen hematologen en nucleair geneeskundigen, voor afspraken over voorbereiding, toediening en nacontrole. Ook binnen een ziekenhuis bleek dat vaak lastig afstemmen. De financiële afhandeling was een ander discussiepunt. Voor die tijd was het een erg dure therapie, en welke afdeling betaalt dan de rekening?
Uiteindelijk werd radio-immunotherapie met Zevalin een marginale speler in het veld. Door iedereen geprezen, met goede papieren, maar een speler op de reservebank. Een grote innovatie die uiteindelijk niet het verwachte succes werd, namelijk reguliere toepassing bij veel patiënten. Er zijn een aantal artikelen verschenen over de lotgevallen van Zevalin, maar een brede terugblik binnen de beroepsgroep ontbreekt (1-5). En vooral, aan de vooravond van weer een veelbelovende therapie, wat zijn de *lessons learned*? Welke valkuilen kunnen we omzeilen?

Terugkijken op radio-immunotherapie

Er is een aantal artikelen waarin wordt teruggekeken op Zevalin. Een overzichtsartikel uit 2016 noemt 9 specifieke punten, ontleend aan een eerdere enquête uit 2010, in volgorde van bezwaarlijkheid:

1. Er zijn meerdere niet-radioactieve alternatieven
2. Mogelijke beenmergschade en beperking op autologe stamceltransplantatie
3. Mogelijk late toxiciteit
4. Hoge prijs
5. Onvoldoende ondersteunende randomized clinical trials
6. Verwijzing is te ingewikkeld
7. Nucleaire geneeskunde is niet geïnteresseerd
8. Radio-immunotherapie schaadt mijn eigen praktijk
9. Er is geen aanbod in de buurt voor mijn patiënten

Over de vergelijkbare hindernissen bij de introductie van Bexxar worden in een artikel uit 2013 de volgende punten beschreven: a) vertragende regelgeving, b) productieproblemen, c) sterke competitie, d) uitdagende vergoedingsstructuur en e) problemen met verwijzingspatroon. In de discussie komt nog ter sprake: f) discussies over stralingsveiligheid en g) discussies over bijwerkingen (immuunreactie en beenmergdepressie). Deze reacties op Zevalin en Bexxar komen vooral vanuit de hematologische kliniek, hierin ontbreekt de discussie over dosimetrie, die uiteindelijk geen meerwaarde bleek te hebben.

Lessen voor PSMA therapie

Een groot aantal van de struikelblokken bij de introductie van radio-immunotherapie gelden nog steeds. Welke zijn dat en wat kunnen we er als beroepsgroep aan doen? Zeven vinkjes:

1. **Meerdere niet-radioactieve alternatieven.**
   De therapeutische mogelijkheden bij mCRPC zijn in 20 jaar enorm veranderd, er is veel keuze en er is geen evidence based voorkeur voor volgorde of keuze van therapie. Veel hangt dus af van ervaring van de behandelend arts en samenwerking in het behandelteam. Onze huidige multidisciplinaire overleggen zijn een enorme vooruitgang voor de keuze van optimale zorg voor elke patiënt. Dit is de plek voor discussie tussen uroloog, oncoloog, radiotherapeut en nucleair geneeskundige.

2. **Mogelijke vroege en late toxiciteit**
   De bijwerkingen voor [177Lu]Lu-PSMA zijn in alle gepubliceerde studies beperkt, zeker als je het vergelijkt met chemotherapie. Speekselklierschade is in de meeste gevallen een aanvaardbare bijwerking. Beenmergdepressie komt voor, maar is vaak pre-existent en het gevolg van uitgebreide skeletmetastasering. Lange termijneffecten op de nierfunctie zijn niet beschreven en niet te verwachten gezien de beperkte stapeling in de nieren.

3. **Hoge prijs en uitdagende vergoedingsstrucuur**
   Kosten voor oncologische zorg zijn in 20 jaar fors gestegen met de komst van immunotherapie. De kosten van [^{177}Lu]Lu-PSMA therapie liggen geheel in lijn met de kosten van geaccepteerde, nu al toegepaste oncologische behandelingen. Wel moet ervoor worden gezorgd dat deze kosten niet verder verhoogd worden door onnodige extra voorzieningen, zoals bijvoorbeeld klinisch opname. De financiering van dure therapieën moet goed in het oog gehouden worden. Afspraken met de zorgverzekeraars en verdeling van middelen binnen het ziekenhuis moeten voor aanvang goed

vastgelegd zijn. Als het aanbieden van een therapie ten koste gaat de mogelijkheid om een andere behandeling te geven moet dit openlijk besproken worden.

4. **Onvoldoende ondersteunende randomized clinical trials**
Voor [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 van Novartis is recent een adequate gerandomiseerde studie gepubliceerd, die significante winst in overleving, progressievrije overleving en kwaliteit van leven aantoonde. Kleinere, niet-gerandomiseerde studies maken [^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T eveneens veelbelovend, een fase 3 studie wordt op dit moment nog uitgevoerd. Hoewel chemisch verschillend lijken de farmacologisch kleine verschillen beperkt. Discussie over verschil in effectiviteit tussen twee vrijwel identieke varianten zal de introductie van het hele concept van PSMA therapie hinderen en uiteindelijk beschadigen.

5. **Verwijzing is te ingewikkeld**
Ook hier hangt het succes mede af van samenwerking in de keten. Dus overleg met oncologen en oncologisch verpleegkundigen. Er is met de introductie van Radium-223 goede ervaring opgedaan, de oncoloog blijft hoofdbehandelaar van de patiënt, de nucleaire geneeskunde is verantwoordelijk voor de voorbereiding en toediening van de therapie.

6. **Vertragende regelgeving en discussies over stralingsveiligheid**
Discussies over stralingshygiëne kunnen in een vroeg stadium kortgesloten worden met landelijke afspraken en een uniform protocol.

7. **Productieproblemen, beschikbaarheid**
[^{177}Lu]Lu-PSMA-I&T is vooralsnog maar in een paar centra in Nederland op kleine schaal beschikbaar en brede introductie zal niet binnen een jaar mogelijk zijn. Het is aan de beroepsgroep hier verstandig over te communiceren en afdelingen te ondersteunen.

Conclusie

Een goede nucleaire therapie is geen garantie voor goed gebruik. De introductie is ingewikkeld, deels omdat er veel partijen bij betrokken zijn. Veel patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker kijken uit naar de [^{177}Lu]Lu-PSMA therapie. Het is aan de beroepsgroep om die breed beschikbaar te maken voor die patiënten, die baat bij deze behandeling zullen hebben.

j.lavalaye@antoniusziekenhuis.nl ♦

Referenties

1. Rizzieri D. Zevalin(®) (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? Crit Rev Oncol Hematol. 2016;105:5-17. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.008
2. Schaefer NG, Huang P, Buchanan JW, Wahl RL. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of nuclear medicine physicians and radiation oncologists. J Nucl Med. 2011;52:830-8. doi: 10.2967/jnumed.110.085589
3. Schaefer NG, Ma J, Huang P, Buchanan J, Wahl RL. Radioimmunotherapy in non-Hodgkin lymphoma: opinions of U.S. medical oncologists and hematologists. J Nucl Med. 2010;51:987-94. doi: 10.2967/jnumed.109.073155
4. Why Good Drugs Sometimes Fail: The Bexxar Story (2013) Xconomy. Luke Timmerman August 26, 2013 https://xconomy.com/national/2013/08/26/why-good-drugs-sometimes-fail-in-the-market-the-bexxar-story/
5. Market Forces Cited in Lymphoma Drugs' Disuse. New York Times. Alex Berenson July 14, 2007 https://www.nytimes.com/2007/07/14/health/14lymphoma.html

Klinische uitkomsten en kosten effectiviteit van upfront CTCA met selectieve non-invasieve ischemie detectie vergeleken met standaard zorg bij pijn op de borst: CLEAR-CAD trial

R. Nils Planken, MD PhD, *radioloog, AmsterdamUMC*
P. Damman, MD PhD, *radioloog, AmsterdamUMC*
Prof J.PS Henriques, *interventiecardioloog, AmsterdamUMC*

De Nederlandse zorgkosten voor coronairlijden bedroegen in 2015 2.4 miljard euro, en de verwachting is dat dit 4.2 miljard euro in 2030 zal zijn. De huidige diagnostische strategie omvat een menging van echocardiografie, anatomische en of functionele beeldvorming, en inspanningsonderzoeken. Desondanks krijgen veel patiënten onterecht de diagnose "niet-cardiale pijn op de borst" of wordt niet-obstructief coronairlijden niet gesignaleerd, waarvan een belangrijk deel uiteindelijk een myocardinfarct zal doormaken.
Het gebruik van computed tomography coronary angiography (CTCA) resulteerde in de Schotse SCOT-HEART studie in een verhoogde frequentie en zekerheid van zowel obstructief als niet-obstructief coronairlijden, en de hierop gerichte farmacotherapie resulteerde in een significante reductie in myocardinfarcten binnen 5-jaar follow-up. Echter, het gebruik van CTCA resulteerde in meer (invasieve) diagnostische tests en hogere zorgkosten.
Sinds SCOT-HEART, heeft de ISCHEMIA studie laten zien dat een optimale medicamenteuze therapie (OMT) in patiënten met obstructief coronairlijden en bewezen ischemie noninferior was ten opzichte van een invasieve strategie.
Onze hypothese is daarom dat

een diagnostische strategie van eerst CTCA, gevolgd door OMT bij coronairlijden, en selectieve angiografie bij refractaire angina en bewezen ischemie, superieur is ten opzichte van het standaard beleid met betrekking tot klinische uitkomsten en zorgkosten.

CLEAR-CAD is een multicenter randomised clinical trial in Nederland waarin deze diagnostische CTCA strategie vergeleken wordt met de standaard zorg in patiënten met verdenking coronairlijden.
De interventie bestaat uit upfront CTCA, waarna patiënten worden gecategoriseerd als geen coronairlijden waarvoor geruststelling, niet-obstructief coronairlijden waarvoor preventieve OMT, en obstructief coronairlijden waarvoor preventieve en antiangineuze OMT. Bij refractaire angina volgt additionele ischemie detectie middels niet-invasieve functionele beeldvorming. Alleen patiënten met refractaire angina en substantiële ischemie zullen

coronairangiografie ondergaan met een directe optie tot revascularisatie. Een minderheid met anatomische hoog risico laesies op CTCA (hoofdstam of proximale LAD) zullen direct voor CAG worden verwezen met optie tot revascularisatie.
De standaard zorg zal bestaan uit een mix van invasieve en non-invasieve diagnostische methoden.
De trial is opgezet om superioriteit van de CTCA strategie te laten zien met betrekking tot klinische uitkomsten binnen 3 jaar follow-up en kosten effectiviteit. Secundaire uitkomsten zullen angineuze klachten en kwaliteit van leven omvatten. Om superioriteit aan te tonen, zullen ongeveer 6500 patiënten worden geïncludeerd.

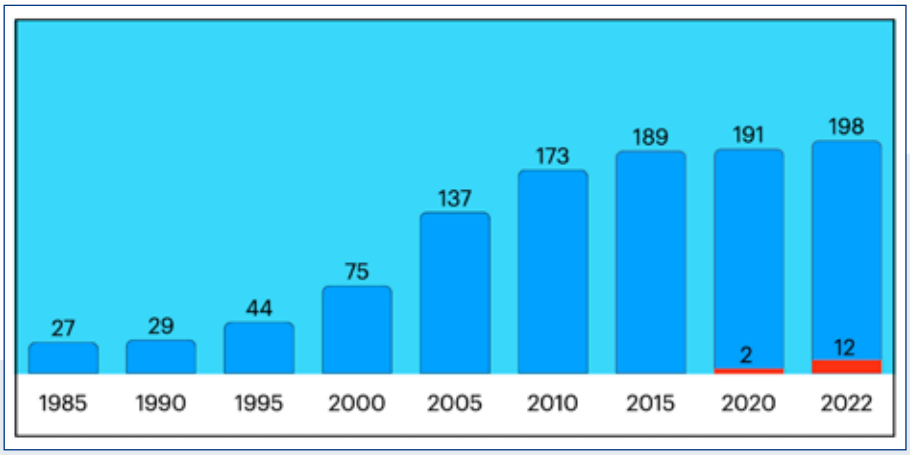
CLEAR-CAD is ontworpen en opgezet door een groep experts, en leden van de Nederlandse verenigingen van Radiologie, Cardiologie, Nucleaire Geneeskunde (Prof Dr. Riemer Slart en Dr. Hein Verberne) en thorax chirurgie. Het zal een van de grootste Nederlandse studies met betrekking tot diagnostische en behandelstrategieën zijn in coronairlijden, en we verwachten dat de resultaten de zorg rond coronairlijden zullen sturen. De ZE&GG ZonMW subsidie is toegekend in januari 2022 en de inclusie zal in de loop van 2022 gaan starten.

h.j.verberne@amsterdamumc.nl ♦

Van 1984 tot 2022: 38 jaar nucleair geneeskundigen in spe

Met de inschrijving van Imke van den Brink in het register van de Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten (RGS) op 15 april jl. (zie interview elders in deze editie) werd een periode van 38 jaar opleiding tot nucleair geneeskundige afgerond. Toen de nucleaire geneeskunde in Nederland erkend werd als medisch specialisme zou prof. dr. Jan van der Schoot, architect van de erkenning, als eerste op 23 januari 1984 door de voormalige Specialisten Registratie Commissie (SRC) worden ingeschreven. De certificaten van Jan van der Schoot en Imke van den Brink worden in aansluiting op deze introductie symbolisch vertoond. Samen met de erkenning van het medisch specialisme in 1984 werd de opleiding nucleaire geneeskunde aan banden gelegd. De opleidingseisen werden oorspronkelijk gebaseerd op die geformuleerd door de NVNG welke tot een NVNG-erkenning niveau A (fulltime en breed deskundig) konden leiden. Naast niveau A erkende de NVNG ook een niveau B (beperkt deskundig). Medici met een niveau A werden door de SRC geregistreerd als nucleair geneeskundige toen de KNMG in 1984 het medisch specialisme officieel erkende (1). Zoals de hieronder vertoonde grafiek laat zien, waren er in 1985 27 medici die als SRC geregistreerd nucleair geneeskundige ook lid waren van de NVNG. Het aantal zou stijgen tot 189 in 2015.

De opleiding tot nucleair geneeskundige was tot 2000 voorbehouden aan de acht academische centra. Pas in de eerste twee decennia van deze eeuw zou de opleidingsbevoegdheid aan niet-academische centra worden verleend. Ongeveer in dezelfde tijd begon de modernisering van de opleiding op basis van een nieuwe, competentiegerichte systematiek. Rond 2010 werd het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) bereid gevonden de financiële middelen beschikbaar te maken voor een verlenging van de opleidingsduur van het specialisme naar vijf jaar. Een belangrijke voorwaarde van het VWS aan de NVNG was om stappen te nemen voor een verdere integratie van de opleidingen nucleaire geneeskunde en radiologie. Dit proces zou pas in 2015 afgerond worden met een officiële integratie van de opleidingen met als resultaat een common trunk en acht differentiaties waaronder nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie. Na 2015 werden uitsluitend AIOS nucleaire radiologie toegelaten tot de opleiding. Inmiddels, zoals ook te zien in bovenstaande grafiek, wordt de groei van nucleair geneeskundige specialisten lid van de NVNG in 2020 en 2022 in grote mate bepaald door het aandeel nucleair radiologen.



Aantallen nucleair geneeskundigen lid van de NVNG (in het blauw aangegeven) in de loop der jaren. De groei stagneert na 2015 en de lichte stijging in 2020 en 2022 wordt met name verklaard door het aandeel nucleair radiologen (aangegeven in rood). (Bron: Bureau NVNG).

Referenties

1. van Eck-Smit BLF, Comans EFI, Bennink RJ. Opleiding nucleaire geneeskunde door de jaren heen. Tijdschr Nucl Geneek 2018;4:2031-5

SPECIALISTEN REGISTRATIE COMMISSIE

CERTIFICAAT

DE SPECIALISTEN REGISTRATIE COMMISSIE VAN DE

KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE MAATSCHAPPIJ
TOT BEVORDERING DER GENEESKUNST

VERKLAART DAT

PROF. DR. JOANNES B. VAN DER SCHOOT

GEBOREN: 9 MEI 1927 TE AMSTERDAM
BEVORDERD TOT ARTS OP 18 NOVEMBER 1953 TE AMSTERDAM
MET GOED GEVOLG DE OPLEIDING VOOR HET SPECIALISME

NUCLEAIRE GENEESKUNDE

OVEREENKOMSTIG DE EISEN
VASTGESTELD DOOR HET CENTRAAL COLLEGE VOOR DE
ERKENNING EN REGISTRATIE VAN MEDISCHE SPECIALISTEN
HEEFT BEEINDIGD.
DAARDOOR DE BEKWAAMHEID HEEFT VERKREGEN
TOT ZELFSTANDIGE UITOEFENING VAN GENOEMD SPECIALISME
MITSDIEN IS INGESCHREVEN IN HET REGISTER VAN
ERKENDE MEDISCHE SPECIALISTEN.

DATUM VAN INSCHRIJVING IN HET REGISTER: 23 JANUARI 1984

NAMENS DE
SPECIALISTEN REGISTRATIE
COMMISSIE,

VOORZITTER SECRETARIS

Certificaat van inschrijving van Prof. Jan van der Schoot op 23 januari 1984 als eerste nucleair geneeskundige in het register van de voormalige Specialisten Registratie Commissie.

REGISTRATIECOMMISSIE
GENEESKUNDIG
SPECIALISTEN
knms

Bewijs van registratie

De Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten (RGS) is de bevoegde autoriteit in Nederland voor de postacademische opleiding en registratie van geneeskundig specialisten. De RGS is ingesteld door de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG).

Imke van den Brink

geboren op 18 mei 1986,

is ingeschreven in het register voor het specialisme **nucleaire geneeskunde**
en daarom bevoegd de titel **nucleair geneeskundige** te voeren.

Datum van eerste registratie: 15 april 2022
Huidige termijn van registratie: van 15 april 2022 tot 15 april 2027

Deze registratie vond plaats op grond van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (artikelen 14-17), de Regeling specialismen en profielen geneeskunst van de KNMG (artikel 32) en de regelgeving van het College Geneeskundige Specialismen.

Utrecht, 17 april 2022

Namens de RGS,

R.J. Bennink, voorzitter

Proof of registration

The Medical Registration Council (RGS) is the competent authority in the Netherlands for the postgraduate training and registration of medical specialists. The RGS has been established by the Royal Dutch Medical Association (KNMG).

Imke van den Brink

born on 18 May 1986,

is enrolled in the register for the specialty **nuclear medicine**
and is therefore authorised to use the title **nuclear medicine physician**

Date of first registration: 15 April 2022
Current term of registration: from 15 April 2022 until 15 April 2027

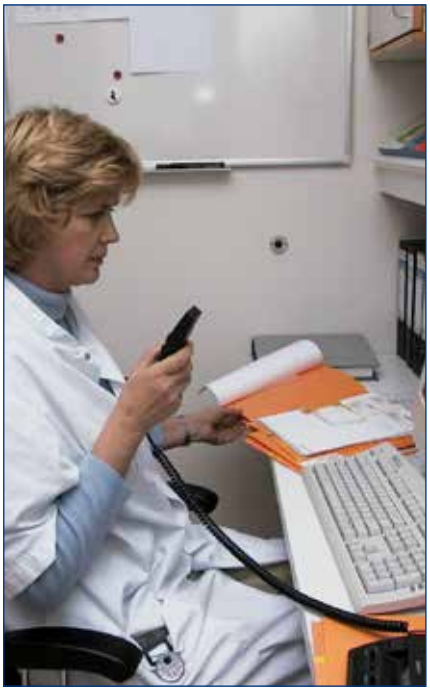
This registration took place on the basis of Article 14 - 17 Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg, Article 32 Regeling specialismen en profielen geneeskunst (KNMG) and the regulations of the College Geneeskundige Specialismen.

www.knmg.nl

Bewijs van inschrijving van Imke van den Brink op 15 april 2022 als laatste nucleair geneeskundige in het register van de Registratiecommissie Geneeskundig Specialisten van de KNMG. Het bewijs is ondertekend door Roel Bennink, huidige voorzitter van de RGS.

In de jaren vlak vóór 1984 had de opleiding nucleaire geneeskunde reeds vorm gekregen dankzij de destijds vigerende opleidingseisen van de NVNG. Na de erkenning van het medisch specialisme door de KNMG konden de AIOS van toen hun opleiding afronden volgens de nieuwe eisen en geregistreerd worden door de voormalige SRC. Nucleair geneeskundige Geesje Abels-Fransen was in 1983 in opleiding in het voormalige Academisch Ziekenhuis Utrecht (AZU) en maakte van dichtbij de overgang naar de officiële opleiding mee. Hier reflecteert ze over deze periode:

"Samen met Jan-Willem Arndt en Hans van Isselt (niet op de foto) waren we de eerste arts-assistenten die in het AZU zijn opgeleid tot nucleair geneeskundigen en in 1984 werden we door het SRC geregistreerd. Jan-Willem en ik zijn tegelijkertijd in 1981 in het AZU gekomen. Jan Roos (ook op de foto) kwam later als AIOS nucleaire geneeskunde. Gerrit de Haas was vanaf het begin onze opleider, later werden we ook opgeleid door Hong-Yoe Oei en Peter van Rijk. Er was een goede samenwerking met de klinisch chemicus (Siwart Oldenburg), de klinisch fysicus (Oane Hoekstra) en de computerdeskundige (Kees de Graaf). Op de afdeling nucleaire geneeskunde waren tevens radiologen en internisten in opleiding voor niveau B. De afdeling nucleaire geneeskunde was toen gesitueerd in een modern gebouw liggend aan de spoorbaan en vlakbij de Catharijnesingel. Ik herinner me echter dat de computer in een soort grote bezemkast stond. De computer besloeg de gehele achterwand.
De patiënten-studies werden op magneetband opgenomen. We moesten o.a. de renogrammen frame voor frame helemaal zelf uitwerken. Dat is nu wel echt anders. Het was een zeer leerzame en leuke periode in het AZU tijdens de fase waarin het specialisme nucleaire geneeskunde werd erkend."



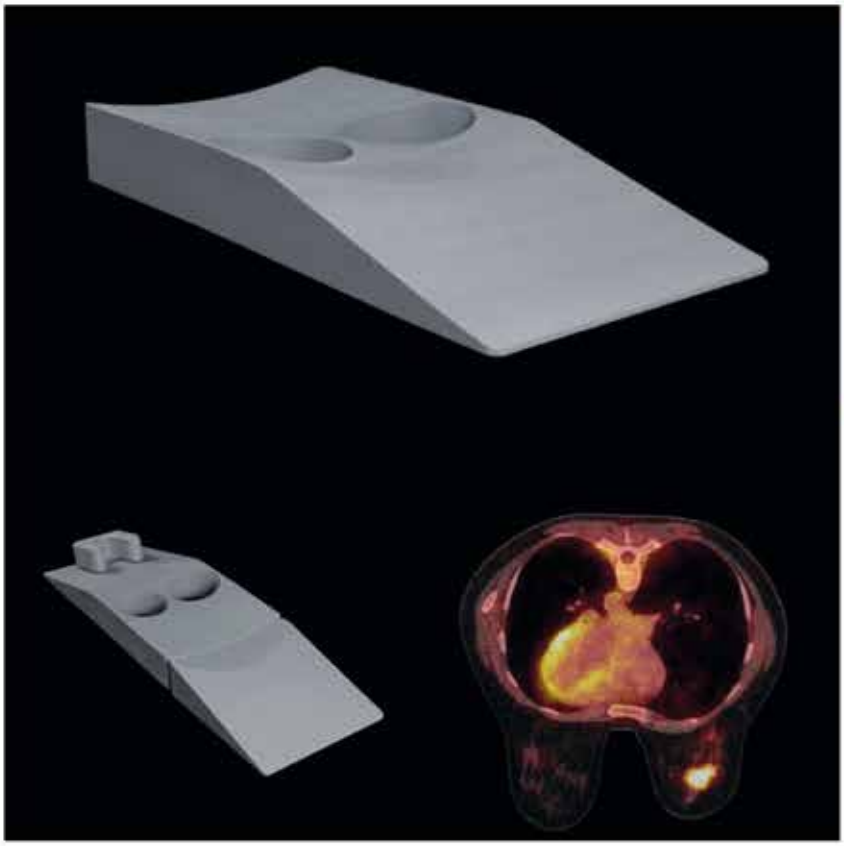
Nucleair geneeskundige Geesje Abels-Fransen omstreeks 2008 in het Groene Hart Ziekenhuis te Gouda.

Nucleair geneeskundig team bij de ingang van het Instituut voor Nucleaire Geneeskunde van het AZU in 1983. Van links naar rechts: Siwart Oldenburg, Oane Hoekstra, Hong-Yoe Oei, Gerrit de Haas, Jan-Willem Arndt, Kees de Graaf, Jan Roos, Geesje Abels-Fransen en Peter van Rijk.

Rond de millenniumwisseling startte de transitie van de opleiding nucleaire geneeskunde naar een nieuw competentiegericht systematiek model. Deze modernisering ging gepaard met de opleidingsbevoegdheid verleend aan niet-academische centra om volledig zelfstandige AIOS nucleaire geneeskunde op te leiden. Ook deelopleiding in samenwerking met een academisch centrum werd mogelijk. Nucleair geneeskundige Judit Adam (Amsterdam UMC locatie AMC) liep in 2004 een stage nucleaire oncologie in het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) te Amsterdam. Ze memoreert deze stage en andere fasen van haar opleiding hier: "Het was een fantastische mogelijkheid om stage te kunnen lopen in het AVL, mede omdat het AMC toen nog geen PET/CT camera had. Onder de deskundige en lieve leiding van Renato Valdés Olmos hebben we ontzettend veel geleerd over nucleaire oncologie, voornamelijk de PET(/CT) en schildwachtklierprocedure. Ik had ook de mogelijkheid om een researchproject te doen, we hebben toen al aangetoond dat het bij de meeste tumoren bij stijgende tumormarkers het beste is om een FDG-PET/CT te maken om een recidief op te sporen. Volgens mij is de onderste foto op een van de congressen genomen, waar ik onze resultaten had gepresenteerd. Het enthousiaste team in het AVL heeft zeker bijgedragen aan mijn keuze voor oncologie als aandachtsgebied en ik ben er tot de dag van vandaag erg blij mee! Door de vooruitstrevende blik van Berthe van Eck en Han Lameris (de toenmalige hoofden van de nucleaire geneeskunde en radiologie in het AMC) ben ik na het beëindigen van mijn opleiding in 2006 meteen begonnen met een CT training op de afdeling radiologie. Ik weet nog hoe ongebruikelijk het leek dat je in PoliPlus (het EPD van toen) niet alleen onder nucleaire geneeskunde maar ook onder radiologie toekeek! Gelukkig hebben we nu in EPIC een gezamenlijk kopje beeldvorming en vanzelfsprekend kijkt iedereen naar alle beeldvorming van een patiënt. Toen we uiteindelijk een PET/CT camera hebben gekregen, zijn we meteen begonnen om een diagnostische CT bij de PET/CT te maken, toen als één van de weinige in het land. In de jaren daarop volgden steeds meer collega's, nucleair geneeskundigen en radiologen, een 'training on the job' of haalden een NVNG/NvvR certificaat en inmiddels hebben we een grote groep nucleair geneeskundigen en radiologen met een PET/CT bevoegdheid. Ondertussen zijn er ook meerdere nucleaire radiologen klaar met hun opleiding. Ik denk graag terug aan mijn tijd in het AVL, het was daar ontzettend leerzaam, inspirerend en ook erg gezellig. Tot de dag van vandaag heb ik contact met Renato en Marina. Ik heb ook het voorrecht om met Berthe veel contact te mogen houden na haar emeritaat, tijdens gezamenlijke research activiteiten." ♦

Judit Adam (links) samen met Marina Kartachova en Ferida Sivro tijdens haar stage in het AVL in 2004.

Jonge nucleair geneeskundigen en nucleair geneeskundigen in spe van de millennium generatie omstreeks 2003. Van links naar rechts: Philippe Baars, Jules Lavalaye, Hein Verberne, Roel Bennink en Judit Adam.

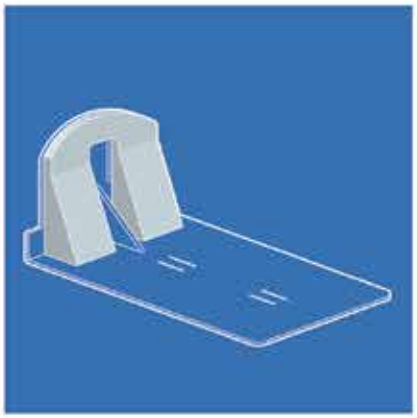


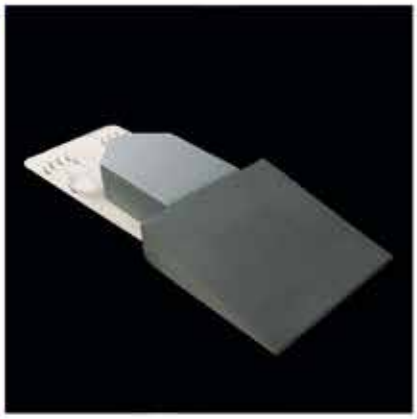
VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

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

FOR MED





Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 2, 21 juni 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

Open Access
In samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde zal TvNG in een Open Access-vorm worden aangeboden op
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 44
Nummer 3: 21 september 2022
Nummer 4: 20 december 2022

Aanleveren kopij, jaargang 44
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

Erasmus MC Summerschool of NeuroEndocrine Tumour Management
13 - 15 July 2022. Erasmus Medical Center Cancer Center, Rotterdam, https://die-eventstuermer.de/rotterdamsummerschool/

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/

ICIS 2022 - Cancer Imaging: An all-inclusive speciality
12 - 14 September, 2022, Boston, MA, USA, https://www.icimagingsociety.org.uk/index.cfm?task=meetings&meetingid=257

EANO 2022 - 17th Meeting of the European Association of Neuro-Oncology & Education Day
15 - 18 September, 2022, Vienna, https://www.eano.eu/eano2022/

Total-body PET Conference in-person event
24 - 26 September, 2022, McEwan Hall, Edinburgh, Scotland, https://totalbodypet2021.org

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/

SNMMI 2023 - Annual Meeting Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging
24 - 27 June, 2023, McCormick Place, Chicago, IL, USA, https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=86389

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