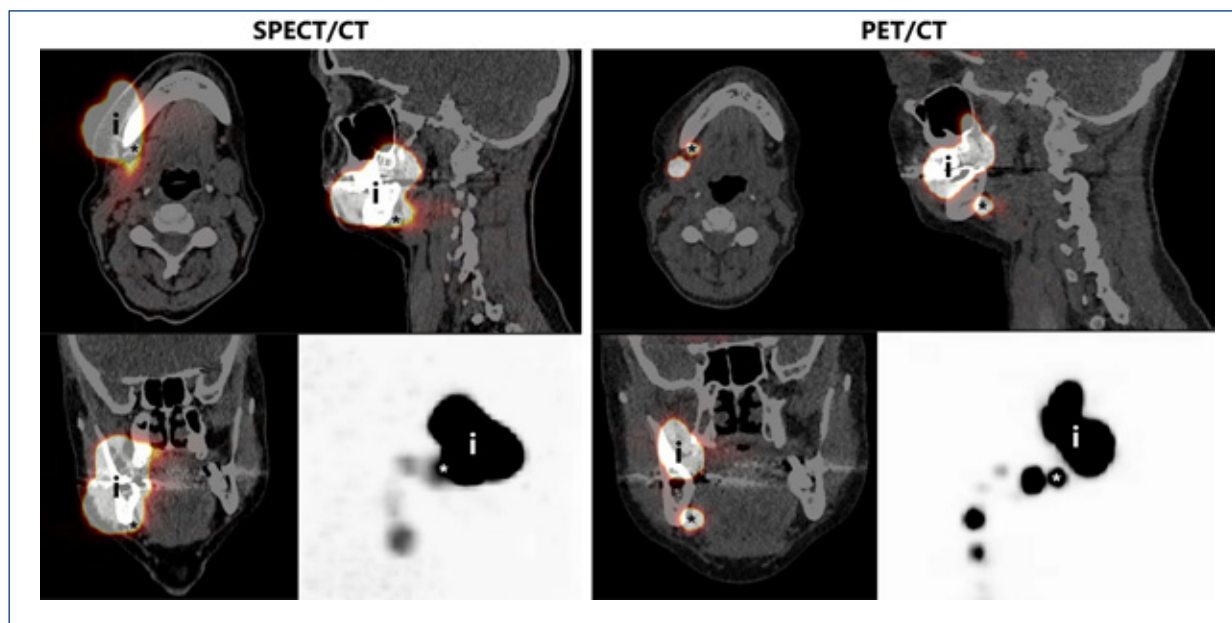


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



**[¹⁸F]FDG-PET/CT in the work-up to neoadjuvant
systemic therapy in breast cancer**

Inaugurele redes Daniëlle Vugts en Harry Hendrikse



GE HealthCare

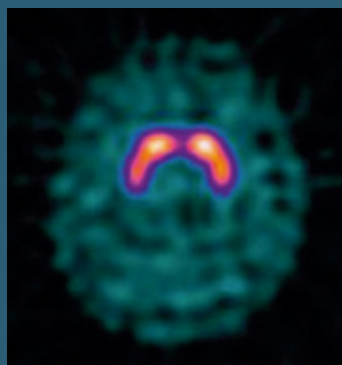
Data-powered detection

For a diagnosis you can count on

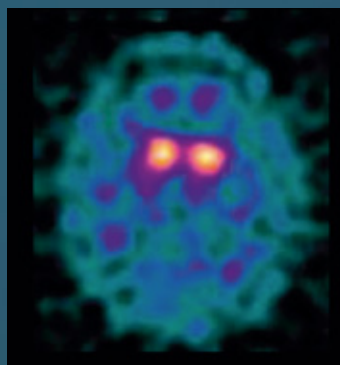
DaTSCAN™
IOFLUPANE (¹²³I)

 **DaTQUANT™**
DATA-DRIVEN ASSESSMENT

Trusted Imaging with DaTSCAN™
Powered by DaTQUANT™



NORMAL SCAN
No evidence of striatal
neurodegeneration



ABNORMAL SCAN
Visual evidence of striatal
neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK



Click here to register for access to our **educational webinar platform**

<http://bit.ly/49j6CBP>

Prescribing information

Please [click here](#) for DaTSCAN prescribing information

Reporting adverse events

GE HealthCare has a legal and ethical responsibility to protect the public health and therefore we ensure safety and efficiency for our products. In order to do so, we collect reports about suspected adverse events that the patients experience during or after they are exposed to our products. We also collect information about special situations (such as exposure during pregnancy, overdose, etc.) as well as customer complaints and other views from customers about our products.

To report a suspected adverse event/special situation, customer complaint or just to share your views about our products, please contact: For Netherlands: Customerservice.eindhovennl@gehealthcare.com | Phone: +31(0)402991111



INHOUD

ORATIE

D.J. Vugts

3526

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

Innovative image reconstruction for extremely low-dose PET/CT imaging
C. Tsoumpas

3534

ORATIE

N.H. Hendrikse

3537

ONDERZOEKER IN DE KIJKER

PSMA-PET/CT bij hoog-risico prostaatkanker: verschuiving in stadiëring
en de correlatie met klinische en genetische risicofactoren
F. Kleiburg

3543

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Value of [¹⁸F]FDG PET/CT in the work-up to neoadjuvant systemic therapy
in breast cancer
L.E.W. Raaijmakers, J. Tol, P.C. Barneveld, M. Bessems

3545

PROEFSCHRIFT

New developments in sentinel lymph node biopsy for early-stage oral cancer
R. Mahieu

3558

HOVON

Nieuwsbrief HOVON Imaging Werkgroep

3562

DIENST IN DE KIJKER

Deventer ziekenhuis
F. Celik, J. Manders

3564

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3568

Grote verhuizingen

Een blik op de actualiteit toont ons dat de wereld in brand staat en dat de tijd van grote verhuizingen aangebroken lijkt. Binnen de wereldorde, op regionale schaal, zelfs de heilige stoel blijft niet gespaard. Van veel verhuizingen is nog ongewis welke kant ze op zullen gaan. Wordt Pakistan India of andersom? Verhuizen Amerikanen straks naar de golf van Amerika, Panama, Groenland of Canada? Wonen er enkel nog Chinezen in Taiwan? En krijgen de Gazanen nog een dak boven het hoofd in de regio of moeten ze verkassen?

Natuurlijk is dit van alle tijden. Van Kooten en De Bie waren in de jaren '80 in dit kader van plan Nederland opnieuw in te delen per bevolkingsgroep in "De nieuwe indeling van Nederland"(1). Het zou verfrissend zijn deze filosofie van de Tegenpartij ook eens op de wereldproblematiek los te laten. Maar helaas is de Tegenpartij ter ziele gegaan en zullen we het zelf moeten uitvogelen.

Als we kijken naar recente verhuizingen in de microkosmos van de Nucleaire Geneeskunde, vallen er een aantal ontwikkelingen als verhuizing te classificeren. Allereerst de migratie van diagnostiek naar therapie, waarop al lange tijd wordt geanticipeerd, momenteel hoofdzakelijk belichaamd in de verwachting van de vergoeding voor PSMA-therapie. Echter is hier op het moment van schrijven nóg geen witte rook voor. Wanneer volgt dit nu eens? Het anticiperen is nu wel voorbij... Tegelijkertijd schetst prof. Harry Hendrikse in zijn oratie (welke wij integraal publiceren in deze editie) een lange historie van de ontwikkeling van theranostics en een gouden toekomst daarvoor. Geduld is blijkbaar een schone zaak.

Als de nadruk op theranostics inderdaad blijft toenemen, zorgt dit dan voor een divergentie van de samenwerking tussen Nucleaire Geneeskunde en Radiologie? Of vindt er zelfs emigratie plaats vanuit de vakvereniging naar een nieuw leefgebied, te weten de 'therapeutisch nucleair geneeskundige'? Van eminent belang hierbij is de mogelijkheid voor de behandelend arts om hoofdbehandelaarschap te claimen. En dit weerspiegelt misschien nog wel de grootste verhuizing binnen ons vakgebied. Konden Koot en Bie daar maar eens een kaart van tekenen.

In de nanokosmos van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is de meest recente verhuizing die van de hoofdredactie, waar Renato Valdés Olmos na vele jaren trouwe dienst zijn plek heeft afgestaan aan John de Klerk. Renato, erelid van de NVNG, heeft sinds 2017 veel werk verricht in het behoud van de kwaliteit van het Tijdschrift, en tegelijkertijd de onafwendbare digitalisatie mede vormgegeven. In het bijzonder aandacht voor zijn unieke rubriek 'Uit de Oude Doos', altijd leuk voor zowel de oudere als de jongere garde. We zijn Renato dan ook zeer dankbaar voor al zijn inspanningen en hopen nog bij hem advies te kunnen krijgen of inspiratie op te kunnen doen voor de toekomst.

John de Klerk neemt Renato's zetel in en zal met Ben de komende tijd de hoofdredactie vormen. We heten John van harte welkom in de redactie!

Naast de reeds genoemde oratie van prof. Hendrikse, heeft ook prof. Daniëlle Vugts haar oratie integraal ter beschikking gesteld voor deze editie. Verder leest u in dit nummer een bijdrage van Lisan Raaijmakers e.a. over het belang van FDG-PET/CT bij patiënten met mammacarcinoom. In Dienst in de Kijker maken we kennis met de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Deventer Ziekenhuis. Verder interviewen wij prof. Tsoumpas uit

Groningen die recent een VICI-subsidie heeft ontvangen voor verdere verbetering van de beeldkwaliteit van low-dose PET/CT scanning. Fleur Kleiburg spreekt over het THUNDER-project en Rutger Mahieu heeft zijn aansprekende proefschrift samengevat voor ons. Tot slot is er nieuws van HOVON.

Wij wensen u een prettige zomer en hopen u – onverhuisd – weer te treffen in de herfst. ‘*Aju paraplu*’, noemden Van Kooten en De Bie dat.

John de Klerk & Ben Bulten

1. Van Kooten en De Bie (1980). Jacobse en van Es - Turkenburg; <https://www.youtube.com/watch?v=K0lg9KchCqQ>

Coverfoto bijschrift:

Vergelijking tussen [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept lymfoscintigrafie en [^{68}Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie in een patiënt met een cT2N0 mucosaal wangcarcinoom (i = injectieplaats). Proefschrift R. Mahieu.



Afscheidsdiner van Renato met de uitgever (Eric Vullers) en de redactie



John de Klerk & Ben Bulten

Oratie Prof. dr. D.J. Vugts

3 april 2025

Zicht op medicijnen

Mevrouw de rector, collega's, familie en vrienden,

We vinden het allemaal heel normaal dat we kunnen zien. Bij voorkeur zo scherp mogelijk – ik draag bijvoorbeeld een bril, omdat ik zonder die bril wel contouren zie, maar belangrijke details mis. Dit model-oog is van mijn zus die het cadeau kreeg van onze ouders toen ze afstudeerde als optometrist. Voor haar is goed kunnen zien de normaalste zaak van de wereld. Voor mij als chemicus is het vanzelfsprekend dat we weten hoe moleculen en medicijnen er uit zien. Maar waarom is dan niet vanzelfsprekend dat we kunnen zien hoe medicijnen zich in het menselijk lichaam verplaatsen en waar ze ophopen? Het antwoord ligt in een simpele waarheid: je gaat het pas zien als je het labelt.

Met deze rede aanvaard ik de leerstoel: PET radiochemie, in het bijzonder van geneesmiddelen. Voor het afbeelden van geneesmiddelen gebruik ik PET, wat staat voor positron emissie tomografie. Thuis hebben we al vaak grapjes gemaakt over hoe studenten op tentamens de afkorting ook wel eens uitleggen, waarbij de uitleg over de letter T vooral tot hilariteit leidt. Ik wil u dit niet onthouden: tomatografie. Dit heeft er zelfs toe geleid dat mijn dochter Rosa haar spreekbeurt over tomografie wilde houden. Dat heeft ze toch maar niet gedaan, want aan 11-12 jarigen uitleggen wat tomografie is, leek me toch iets te hoog gegrepen.

Maar wat is PET en hoe werkt het? PET maakt gebruik van radioactief



gelabelde moleculen die onder uitzending van positronen terugvallen naar een stabiel, niet radioactief isotoop. Zo'n positron zal kort nadat het zijn energie heeft verloren, samengaan met een elektron, wat we annihilatie noemen, waarbij twee fotonen ontstaan met een energie van 511 keV die in tegenovergestelde richting worden uitgezonden. Deze twee fotonen worden gelijktijdig gedetecteerd door twee detectoren die recht tegenover elkaar staan en onderdeel zijn van een ring van detectoren rondom de patiënt. Hiermee kan worden bepaald waar de annihilatie tussen twee detectoren

heeft plaats gevonden. Door de registraties van vele annihilaties kan een 3D-beeld worden gevormd van de verdeling van radioactiviteit in het lichaam van de patiënt op elk moment en op elke plaats binnen het zicht van de camera.

Let wel, het is de radioactiviteit die gemeten wordt, niet het molecuul waar het radionuclide aangekoppeld is. Op het gebied van scanners is er de laatste jaren een fantastische vooruitgang geboekt. Waar voorheen delen van een patiënt na elkaar gemeten moesten worden om een beeld te krijgen van de verdeling van

de radioactiviteit over het gehele lichaam, is dat nu in één keer haalbaar. Dit maakt het mogelijk om veel gevoeliger te meten dan voorheen.

In mijn onderzoek focus ik enerzijds op PET radionucliden zoals koolstof-11 en fluor-18 met respectievelijk een halfwaardetijd van 20 en 110 minuten. Anderzijds richt ik mij op zirkonium-89, dat een halfwaardetijd heeft van 78.4 uur. Na 1 halfwaardetijd is nog 50% van de oorspronkelijke hoeveelheid radionuclide aanwezig, dus in het geval van koolstof-11 moet je flink doorwerken. Koolstof-11 en fluor-18 zijn bij uitstek geschikt om kleine moleculen te labelen die zich snel naar hun doel verplaatsen, terwijl zirkonium-89 geschikt is voor moleculen die langer nodig hebben om hun doel te bereiken, zoals antilichamen.

PET heeft zijn bestaansrecht te danken aan het molecuul: fluor-18-gelabeld 2-fluorodeoxyglucose, ook wel gelabeld suiker of FDG genoemd. FDG wordt breed ingezet bij de diagnose van kanker, omdat het zich ophoopt op plekken waar veel energie nodig is en dus een verhoogd suikerverbruik plaatsvindt, zoals in de hersenen, de hartspier en de meeste tumoren. Chemici zijn zo slim geweest om dat gelabeld suiker zo te ontwerpen dat het niet zoals normaal suiker afgebroken wordt, maar in de tijd ophoopt in de tumorcellen. Hierdoor kunnen tumoren zichtbaar gemaakt worden, een techniek die dagelijks bij honderden patiënten in Nederland wordt toegepast.

De ontwikkeling van nieuwe radioactief gelabelde moleculen behoort tot het vakgebied van de radiochemie of radiofarmacochemie. Het doel is om een molecuul te ontwikkelen dat specifiek bindt aan een bepaald target, zoals een transporter, receptor, enzym of eiwit dat voorkomt in het lichaam, bijvoorbeeld op een tumor.

Wanneer dit molecuul wordt gelabeld met een PET radionuclide, kan het met PET imaging in beeld gebracht worden. Je kan dit doen door vanuit een zogenaamde precursor het radioactieve label te introduceren waarbij de chemische structuur van de biologische actieve stof niet verandert of door een chelator aan de biologisch actieve stof te koppelen, waarna deze een radioactief metaal kan binden. Je krijgt daarmee zicht op ziektes door middel van radioactief gelabelde moleculen.

Naast FDG zijn recent meerdere PET tracers op de Europese markt gekomen. Opvallend is dat er voor twee belangrijke targets, prostaat specifiek membraan antigen, afgekort als PSMA, voor de diagnose van prostaat kanker en amyloïd bèta, voor de diagnose van de ziekte van Alzheimer, elk 3 PET tracers geregistreerd zijn. Nog steeds worden er op het gebied van deze targets nieuwe tracers ontwikkeld zonder klinische meerwaarde en ik vraag me af of dat nog zin heeft? Zouden we onze aandacht niet moeten richten op nieuwe targets waarvoor nog geen PET tracer beschikbaar is? Ik ga hierover graag in discussie met collega's buiten deze oratie. Zo meer over amyloïd-bèta PET, want ondanks dat er drie tracers zijn, weten we nog bar weinig over de nieuwste geneesmiddelen die ontwikkeld worden voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Naast het gebruik van PET in de klinische diagnose, wordt PET ook veelvuldig gebruikt in klinisch onderzoek. Voorwaarde hierbij is dat er een tracer beschikbaar is waarvan bekend is dat deze specifiek bindt aan het target dat je wilt onderzoeken. Helaas is er nog lang niet voor elk target een tracer beschikbaar. Het voordeel van PET is dat je dit kan doen zonder de pathofysiologie te verstoren, de PET tracer heeft dus

geen effect op de ziekte die je in beeld probeert te brengen. Dit komt door de hoge gevoeligheid van PET waardoor je maar heel weinig moleculen nodig hebt om een signaal te krijgen.

Ik wil nu wat meer vertellen over hoe amyloïd-bèta PET gebruikt wordt in de klinisch evaluatie van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van Alzheimer. In de VS zijn drie therapeutische antilichamen goedgekeurd, terwijl in Europa 1 daarvan slechts is toegestaan. De vraag die je jezelf wellicht daarbij stelt: waarom zijn er in de VS 3 geneesmiddelen goedgekeurd en in Europa slechts 1? Amyloïd-bèta PET heeft een belangrijke rol gespeeld bij de evaluatie, maar helaas kon het niet alle vragen beantwoorden. Bijvoorbeeld hoeveel van dat nieuwe geneesmiddel komt in de hersenen terecht? Antilichamen zijn grote moleculen met een massa van ongeveer 150.000g/mol, bijna 1000 keer zo groot als FDG waar ik het eerder over had. Deze moleculen komen niet zomaar in de hersenen. We hebben een bloed-hersen-barrière die onze hersenen beschermt tegen schadelijke stoffen zoals bacteriën en virussen, maar deze barrière zorgt er ook voor dat antilichamen niet gemakkelijk de hersenen in kunnen komen. Op basis van metingen in het bloed en hersenvocht schat men in dat slechts 0.1-0.2 procent van het antilichaam dat gegeven wordt, de hersenen bereikt. Dit proces is zeer inefficiënt, wat betekent dat er grote hoeveelheden geneesmiddel gegeven moet worden om een therapeutisch effect te bewerkstelligen. Daardoor neemt ook het risico op bijwerkingen aanzienlijk toe. Helaas werd dit bevestigd bij patiënten, waar zwellingen en bloedingen in de hersenen werden waargenomen. De balans tussen risico en voordeel is uiterst fragiel. Geneesmiddelenonderzoek is erop gericht om de hoeveelheid

geneesmiddel in de hersenen te verhogen, want het is nu te inefficiënt. Maar hoe kan je evalueren dat dit werkt? Dat is de uitdaging!

Voordat ik verder in ga op hoe PET nog meer gebruikt kan worden om zicht te krijgen op medicijnen, wil ik eerst het landschap van medicijnontwikkeling schetsen. In de geneesmiddelontwikkeling is er een verschuiving gaande: waar tot ongeveer 15 jaar geleden de kleine moleculen overheersten, voeren nu de biologische moleculen zoals antilichamen de boventoon. Kleine moleculen zijn synthetisch van aard, terwijl de meeste biologische moleculen zoals antilichamen verkregen worden door middel van cellijnen die antilichamen produceren. Deze techniek is gepioneerd door Kohler en Milstein waarvoor zij in 1984 de Nobelprijs voor Geneeskunde hebben gekregen. Het mooie van deze techniek is dat medicijnen met een hele goede specificiteit verkregen kunnen worden, een groot voordeel ten opzichte van kleine moleculen die vaak minder specifiek zijn. Antilichamen hebben ook nadelen: ten eerste, antilichamen zijn vaak duur en ten tweede is de effectiviteit van antilichamen beperkt ondanks zorgvuldig klinisch onderzoek. Dit betekent in de praktijk dat vaak niet direct de beste therapie gegeven wordt aan een patiënt.

Medicijnontwikkeling is een langdurig en complex proces dat gemiddeld 10 tot 15 jaar in beslag neemt, van eerste ontdekking in het lab tot aan goedkeuring van het nieuwe geneesmiddel. Dit proces kan om vele redenen mislukken en de kans op goedkeuring van een nieuw medicijn dat getest wordt in klinische studies is slechts ongeveer 10%. Daarvoor heeft er ook al onderzoek plaats gevonden en alleen de medicijnen met de meeste potentie zijn doorgezet naar klinisch onderzoek. Als je kijkt

naar de belangrijkste redenen waarom geneesmiddelen in klinische studies falen, zijn dat gebrek aan effectiviteit en toxiciteit. Toxiciteit wordt in fase I van klinisch onderzoek bepaald, maar effectiviteit pas in latere fasen. Idealiter zou je de effectiviteit eerder willen beoordelen om kosten te besparen, patiënten te behoeden voor een experimentele therapie die niet werkt en eerder in te kunnen zetten op de meer kansrijke nieuwe geneesmiddelen.

PET imaging is uiterst geschikt om uitkomst te bieden op dit vlak. Daartoe moet het geneesmiddel zelf gelabeld worden indien er geen tracer beschikbaar is, wat in veel gevallen zo is. Voor antilichamen is labeling met zirkonium-89 ideaal en deze techniek, genaamd ⁸⁹Zr-immuno-PET, is ontwikkeld bij Amsterdam UMC en wordt momenteel dagelijks gebruikt. En wij zijn niet de enigen, wereldwijd wordt veelvuldig gebruik gemaakt van zirkonium-89-gelabelde antilichamen om daarmee te bepalen waar het antilichaam in het menselijk lichaam naar toe gaat en of het antilichaam het doel bereikt. Dit doen we in vroege fase klinische studies waar normaal gesproken alleen gekeken wordt of de dosis die gegeven wordt veilig is. We proberen het “de-risken” van geneesmiddelen daarmee naar voren te halen en dus eerder te kunnen zeggen of het geneesmiddel potentie heeft of niet door zicht te krijgen op medicijnen. Ik denk dat veel klinische studies baat kunnen hebben bij deze aanpak. Gelukkig weten farmaceutische bedrijven ons al vaak te vinden, maar ik denk dat er meer mogelijk is op dit gebied. Dit klinisch onderzoek is echt multidisciplinair teamwork en wordt uitgevoerd met collega klinici, nucleair geneeskundigen, fysici en radioapothekers. Mijn team is hierbij verantwoordelijk voor het radioactief labelen van het geneesmiddel en het eventueel evalueren in preklinische

modellen.

Een illustratief voorbeeld is de studie die we ondertussen al heel wat jaren geleden hebben gedaan met Roche. Dit was voor mij de 1e studie waarbij we een nog niet-geregistreerd antilichaam labelden en evalueerden in de mens. Dit antilichaam is gericht tegen het antigen CD44, waarvan bekend is dat het voorkomt op tumoren en belangrijk is voor het ontstaan van uitzaaiingen. Blokkeren van CD44 zorgt ervoor dat een tumor niet verder kan groeien en uit kan zaaien. Maar CD44 komt ook voor op gezond weefsel zoals de speekselklieren, milt en het beenmerg. Dit is overigens vaak zo met geneesmiddelen: ze binden aan een target dat verhoogd tot expressie komt op bijvoorbeeld een tumor, maar dit target komt ook voor op gezond weefsel. In deze studie werd de standaard fase 1 dosis escalatie uitgevoerd waarbij een heel klein deel van de totale dosis geneesmiddel radioactief gelabeld was met het doel te bepalen welke dosis antilichaam nodig is om de tumor te bereiken. In de mens zagen we dat met oplopende dosis antilichaam de ophoping van het radioactief gelabelde antilichaam in speekselklieren, milt en beenmerg afnam. Ook zagen we dat een dosis van tenminste 450mg antilichaam nodig was om de tumor te kunnen bereiken. Dit betekent dat bij een lagere dosis geen effect verwacht kan worden van het nieuwe geneesmiddel. Zonder imaging was het niet bekend of het antilichaam überhaupt de tumor zou bereiken en wat de dosis minimaal moest zijn om een effect te kunnen verwachten. Met imaging hebben we dus zicht gekregen op het gedrag van het medicijn.

Tijdens de preklinische experimenten hebben wij en ook anderen gezien dat de koppeling van zirkonium-89 aan antilichamen nog niet perfect is. Voor de chemici onder ons: zirkonium-89

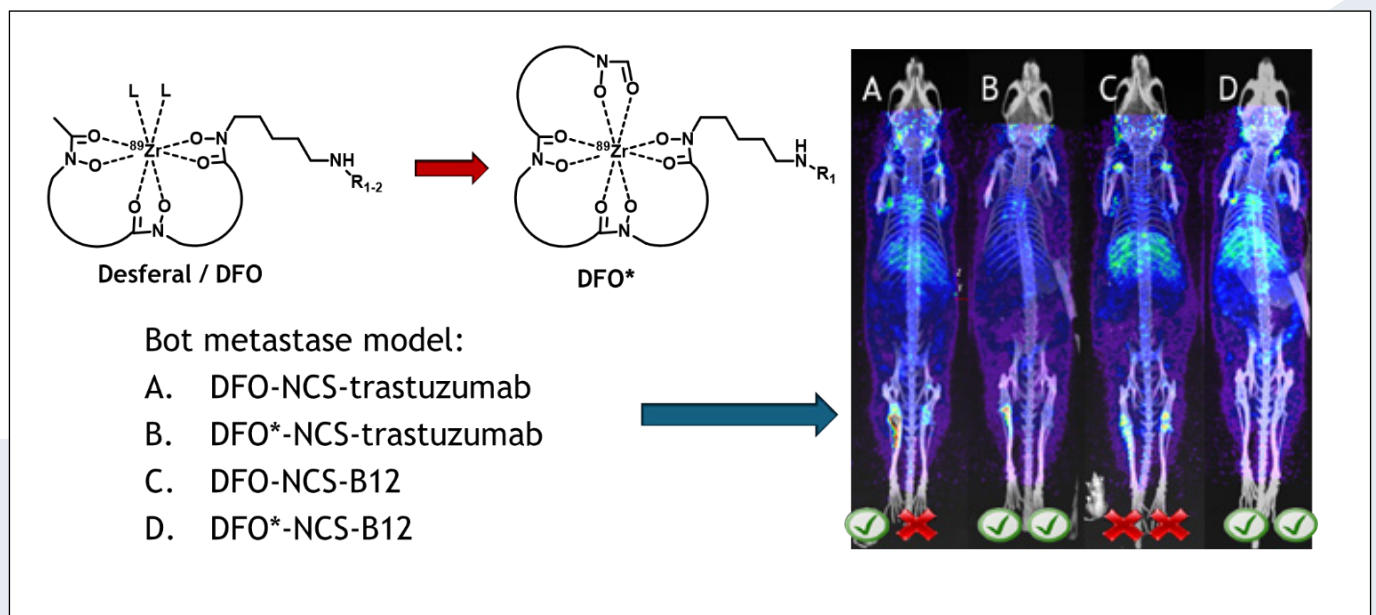
is 4+ geladen en heeft het liefst 8 coördinerende atomen om zich heen. Echter desferal dat ooit ontdekt was binnen Amsterdam UMC als goed werkende chelator kan slechts 6 coördinerende atomen leveren. Zr-89-desferal is dus niet perfect stabiel en als het in vivo uit elkaar valt, dan zal zirkonium-89 naar het bot gaan. Om dit te voorkomen, bedacht ik een nieuwe chelator die veel lijkt op desferal, maar die 1 coördinerende groep meer heeft zoals hier te zien is op dit plaatje (figuur 1).

De synthese was niet makkelijk en terwijl een student daar druk mee bezig was, hoorde ik dat een collega in Oostenrijk aan hetzelfde molecuul werkte. Vervolgens heb ik contact met hem gezocht en hebben we onze krachten gebundeld. In muismodellen hebben we aangetoond dat deze nieuwe chelator inderdaad zorgt voor minder botophoping. Tevens zagen we dat in een botmetastase model, het werk van Marion Chomet met behulp van Maxime Schreurs, beter onderscheid gemaakt kon worden tussen specifieke en niet-specifieke

ophoping in het bot. Ik zal u door deze behaalde resultaten heen helpen: we hebben dit experiment uitgevoerd met twee antilichamen: een antilichaam tegen HER2 en een controle antilichaam genaamd B12. Daarnaast hebben we beide antilichamen gelabeld met zirkonium-89. Enerzijds via desferal, ook wel DFO genoemd, en anderzijds via de nieuwe chelator genaamd DFOster. Vervolgens hebben we in de linker knie van de muis HER2 positieve tumorcellen geïnjecteerd. We verwachten alleen ophoping van het HER2 positieve mAb, trastuzumab, in de HER2 positieve tumor in de linker knie. Dit is exact wat we zagen wanneer we DFOster gebruikten als chelator om zirkonium-89 aan het antilichaam te koppelen. Wanneer we DFO gebruikten, zagen we ook ophoping van trastuzumab en het controle antilichaam in de knie die geen tumorcellen bevatte. We zien dus een vals positief signaal. Dit wil je te allen tijde voorkomen!

Recentelijk is door collega's Willemien Menke, Ben Zwezerijnen en Marc Huisman, de klinische

studie met hetzelfde antilichaam en DFOster afgerond, en de data zien er veelbelovend uit. Een tipje van de sluier wil ik hier geven: PET kwantificatie laat zien dat we in de mens hetzelfde zien als in de muis: minder botophoping. Tevens zagen we net als in de muis minder leverophoping. Op dit moment zetten we vol in op het gebruik van deze nieuwe chelator voor alle klinische studies. Wat jullie verder wellicht opvalt is het grote verschil in resolutie. Dat wordt niet veroorzaakt door het gebruik van DFOster, maar doordat we een nieuwe langere PET scanner gebruikt hebben waar ik het in het begin over had. Dit heeft als voordeel dat er vele malen gevoeliger gemeten kan worden en de resolutie beter is. Deze scanner maakt dat we eindelijk af zijn van veel ruis in de PET beelden die we voorheen kregen met zirkonium-89 gelabelde geneesmiddelen. De dosis radioactiviteit die we namelijk in mogen inspuiten is laag vanwege de hoge stralingsbelasting van dit radionuclide en de strenge eisen waar we aan moeten voldoen bij het



Figuur 1.

gebruik van radioactieve stoffen. Deze vooruitgang in technologie zorgt er ook voor dat we zirkonium-89 immuno-PET ook voor zicht op medicijnen in cardiologie, neurologie en immuunziekten kunnen gebruiken.

Dit valorisatiewerk wordt voornamelijk door de fantastische groep analisten en kwaliteits collega's gedaan. In de toekomst hoop ik nog meer nieuwe projecten met jullie te starten. In directe samenwerking met farmaceutische bedrijven of via het Foresight initiatief. Waarbij we ons niet beperken tot het labelen van antilichamen met radionucliden, maar ook het labelen met fluorescente stoffen implementeren. Soms is het fijn als een project makkelijk en eenvoudig verloopt, maar het leukst vind ik het zelf toch nog altijd als er iets onverwachts gebeurt, we nieuwe oplossingen moeten bedenken en het ons lukt om dit voor elkaar te krijgen! Daarbij heb ik het niet over de steeds hogere kwaliteitseisen die farmaceutische bedrijven stellen. We hebben op dit gebied veel geleerd

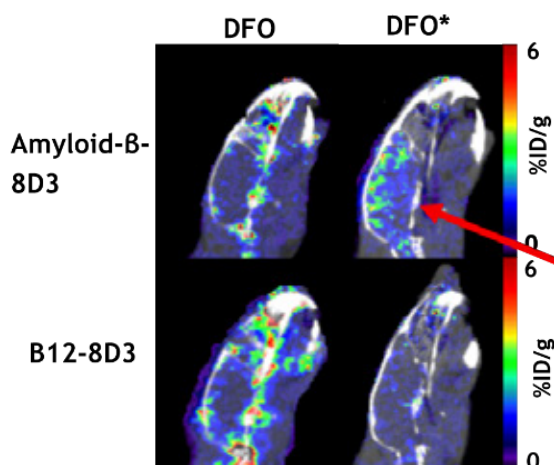
van hen. Wij hebben echter niet de manpower die de bedrijven hebben, we zijn een onderzoeksgroep die tracers maakt voor klinisch onderzoek, onderdeel zijnde van een ziekenhuis. Als Amsterdam UMC moeten we bepalen hoe we hier in de toekomst mee omgaan. Naast de strengere eisen van deze farmaceutische bedrijven waarvan je kan zeggen, daar kies je zelf voor, zijn ook de eisen vanuit de overheid strenger geworden. Met de structuur die meer dan 15 jaar geleden is opgezet, komen we te kort. Dit moet wat mij betreft veranderen. In het visiedocument van de afdeling dat ongeveer een jaar geleden is opgesteld hebben we vanuit TCA al onze wensen hierover uitgesproken. Ik ga graag de discussie aan ten aanzien van wat we toen geschreven hebben en wat wij nog steeds binnen TCA denken nodig te hebben om toekomst bestendig de potentie van het imaging center op het gebied van tracer ontwikkeling en productie te kunnen benutten.

Terug naar de wetenschap. Op

het moment dat we de eerste positieve resultaten in muizen hadden behaald met zirkonium-89 gelabeld DFOster-trastuzumab, is er een Europees project gestart om ^{89}Zr -immuno-PET imaging te ontwikkelen voor antilichamen tegen neurodegeneratieve ziekten, te beginnen met de ziekte van Alzheimer. Zoals eerder genoemd, komen antilichamen amper in de hersenen door hun grootte. Veel onderzoek is erop gericht om de antilichaam afgifte in de hersenen te verbeteren. Het meest geavanceerd is het gebruik van de transferrine receptor op de bloed-hersen-barrière om antilichamen de hersenen in te transporteren. Met ^{89}Zr -immuno-PET wilden we bepalen hoeveel beter een antilichaam tegen amyloïd- β dat uitgerust is met zo'n shuttle de hersenen in komt. Tijdens dit onderzoek dat door Thomas Wunsche en Natascha Stergiou is uitgevoerd, deden we een toevallige, maar belangrijke, ontdekking.

Alleen als we DFOster gebruikten als chelator om zirkonium-89 te koppelen

PET imaging 7 dagen na injectie



Geen specifieke ophoping in de hersenen wanneer DFO als chelator gebruikt wordt. Wel veel signaal rondom de hersenen.

Hoge hersenopname met hotspots alleen wanneer DFO* gebruikt werd als chelator.

Figuur 2.

aan het antilichaam zagen we dat zirkonium-89 ophoopte in het target, de amyloïd- β plaques (figuur 2). Indien we DFO gebruikten als chelator, liet het zirkonium-89 los van het antilichaam. Wat de exacte oorzaak is, is tot op heden onbekend en dat is iets wat ik in de toekomst zeker wil gaan onderzoeken en begrijpen. Ondanks dat we nog niet volledig begrijpen waarom DFOster wel werkt en DFO niet, heb ik samen met onder anderen collega's Elsmarieke van der Giessen en Wiesje van der Flier, samenwerking gezocht met het farmaceutische bedrijf Roche dat een vergelijkbaar geneesmiddel in een klinische studie heeft lopen. De eerste patiënt kan elk moment gescand gaan worden en ik ben zeer benieuwd naar de klinische data.

In de toekomst wil ik op dit gebied gaan onderzoeken waarom er een verschil is tussen DFO en DFOster voor de imaging van antilichamen die over de bloed-hersen-barrière getransporteerd worden. Dit zal helpen om te bepalen wat de beste chemische methodes en radionuclides zijn om nieuwe geneesmiddelen voor hersenziekten, ongeacht hun chemische natuur te labelen. Hierbij wil ik me niet beperken tot antilichamen, maar ook kijken naar andere geneesmiddelen zoals oligonucleotides en nanodeeltjes. Validatie met ex vivo technieken zoals immunohistochemie zijn hierbij cruciaal. Tenslotte met alleen een PET plaatje, zou je niet begrijpen wat er gebeurd is. Bij het voorbeeld waar ik zojuist over vertelde, hebben we dat ook toegepast. Zicht op medicijnen voor neurologische toepassingen door middel van ^{89}Zr -immuno-PET imaging kan werken, maar je moet wel aantonen dat het radionuclide hetzelfde pad aflegt als het geneesmiddel. Iets wat vanzelfsprekend is als ik het zo vertel, maar waar je je wellicht pas bewust

van wordt als je bewijs hebt dat het radionuclide niet co-lokaliseert met het geneesmiddel zoals wij hebben gezien.

Op het gebied van geneesmiddel ontwikkeling, is er nog een ander belangrijke en zeer moderne klasse geneesmiddelen waar ik mijn pijlen op heb gericht en dat zijn de celtherapieën. Celtherapieën zijn opkomend in de oncologie en veelbelovend, maar ontzettend duur en net zoals bij andere geneesmiddelen niet bij iedereen effectief. Luc Sondorp en Jeroen Blokhuis en recentelijk ook Sabine Nauta werken er hard aan om de labeling van celtherapieën en de klinische translatie op te zetten. Half maart hebben we tijdens de IGJ inspectie van onze cleanroom te horen gekregen dat we door kunnen gaan met onze plannen voor cel labeling voor patiënten studies. Fantastisch nieuws en ik kijk erg uit naar dit vervolg. Binnen het cel-labelingsproject werken we samen met Glycostem, een bedrijf dat NK cel therapieën ontwikkelt. We vergelijken in dit project de labeling van NK cellen via het celmembraan met ^{89}Zr -DFO of ^{89}Zr -DFOster met intracellulair opladen van de cellen met zirkonium-89-oxine. Dit laatste is veelvuldig gebruikt door anderen, maar heeft als groot nadeel dat het zirkonium-89-oxine uit de cel lekt. Wij focussen daarom op labeling via het celmembraan en we hebben de reactie omstandigheden uitgebreid geoptimaliseerd, wat niet triviaal is, kan ik jullie zeggen. Tot nu toe zien de resultaten van de labeling op het celmembraan er beter uit dan het laden van cellen met zirkonium-89 gelabeld oxine: het product is stabiel en de labeling op het celmembraan heeft minder impact op de cel proliferatie. Inmiddels is het project uitgebreid en werken we ook aan de labeling van CAR-T en tumor infiltrerende lymfocyten therapieën via hetzelfde principe. Ik kijk er naar

uit om met de collega's van de eigen afdeling, de afdelingen medische oncologie en hematologie en de betrokken bedrijven de stap naar klinische studies te maken om zo zicht op celtherapieën te krijgen.

Nu wil ik jullie meenemen naar wat meer basaal onderzoek. Naast het testen van nieuwe linker technologie om tracers en toxische stoffen aan antilichamen te koppelen, een project dat door Jodie Man en Bram Weijers wordt uitgevoerd in samenwerking met Marjolijn van Egmond en Cristal Therapeutics, werk ik aan de ontwikkeling van nieuwe radiolabeling methodes, die in de toekomst toegepast kunnen worden voor de synthese van nieuwe PET tracers. Op dit moment kunnen we nog niet elk molecuul en dus geneesmiddel radioactief labelen en hun in vivo gedrag afbeelden. We kunnen PET dus nog niet ten volste benutten want de gereedschapskist met radiolabeling methodes is nog niet gevuld genoeg. Het eerste onderdeel dat ik uit wil lichten is het werk op het gebied van fluor-18 chemie, meer specifiek trifluormethylering. Trifluormethyl groepen zijn prominente bouwstenen in veel geneesmiddelen omdat ze de biologische eigenschappen zoals bindingsaffiniteit, metabole stabiliteit en biologische beschikbaarheid positief kunnen beïnvloeden. Dit onderzoek loopt al meer dan 10 jaar en is destijds gestart door mijn voormalig begeleider Koos Herscheid. Dion van der Born, Anna Pees, Lizeth Haveman, Jeffrey Stuijt en Lukas Veth staan aan de basis van dit onderzoek.

Onze eerste publicaties gingen over de synthese van fluor-18 gelabeld trifluormethaan en de reactiviteit van dit reagens. We ontdekten dat het cruciaal is om fluor-18 fluoride uit het cyclotron eerst om te zetten in fluor-18 triflyl fluoride voordat het weer vrijgemaakt wordt als fluor-18 fluoride. Het klinkt omslachtig, maar

hiermee kregen we volledige controle over de reactie omstandigheden in de vervolg reactie naar fluoroform. Voor de radiochemici onder ons, producten met een hoge molaire activiteit konden nu gemaakt worden, wat betekent dat het proces nu geschikt was voor klinische PET tracer synthese.

Vervolgens is het gelukt om fluor-18 gelabeld fluoroform om te zetten in verschillende andere trifluoromethylerings reagentia. Onder andere in fluor-18 gelabeld Ruppert-Prakash reagens. Dit nucleofiele trifluoromethylering reagens wordt in de organische chemie veel gebruikt in plaats van fluoroform. Een voorbeeld van chemie die we ontwikkeld hebben met Ruppert-Prakash reagens is hier weer gegeven.

Tenslotte hebben we recent aangetoond dat we Ruppert Prakash reagens ook om kunnen zetten in de electrofiele trifluoromethylerings reagentia Togni I en Togni II wat ook weer mogelijkheden biedt om moleculen te labelen die met fluoroform en Ruppert Prakash reagents niet gelabeld kunnen worden. Ook is het Lukas Veth gelukt om fluoroform om te zetten in trifluorojoodmethaan en dit reagens te gebruiken in fotoredox gemedieerde radicaal chemie en zo dit soort moleculen te labelen zoals hier rechtsonder weer gegeven. Hiermee hebben we de radiochemische gereedschapskist aanzienlijk uitgebreid. In de toekomst willen we graag kijken hoe peptides en eiwitten met een van deze bouwstenen gelabeld kunnen worden en ook deze technieken toepassen op de synthese van mogelijke PET tracers. Tevens willen we verder exploreren hoe fotochemie in combinatie met radiochemie zou kunnen werken.

Als laatst wil ik jullie meenemen naar nieuwe chemie met koolstof-11 waarbij we koolstof-11 gelabeld

CO₂ dat we direct uit het cyclotron krijgen, gebruiken. Ik wil enerzijds CO₂ direct omzetten in het doelmolecuul en anderzijds wil ik het omzetten in een nuttige bouwsteen voor vervolg chemie. Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik aan multicomponent reacties gewerkt en het werk met koolstof-11 is hierop geïnspireerd. In een multicomponent reactie voeg je meerdere eenvoudige reagentia bij elkaar die tot 1 product reageren. Frank van der Aa heeft een methode ontwikkeld waarbij hij koolstof-11 gelabeld CO₂ kon laten reageren met een imine en een cyanide tot koolstof-11 gelabelde hydantoïnes. Een voorbeeld van een interessante hydantoïne is fenytoïne, een tracer die P-glycoproteïne, de meest belangrijke efflux transporter op de bloed-hersens-barrière, kan meten. Deze reactie is zeer eenvoudig en razendsnel. Perfect voor toepassing in de kliniek. Helaas ontdekten we deze chemie pas nadat ¹¹C-gelabeld fenytoïne reeds geëvalueerd was in de kliniek. Met deze chemie bestaat nu wel de mogelijkheid om analoga van fenytoïne te maken die mogelijk beter geschikt zijn om P-glycoproteïne in beeld te brengen.

Tevens hebben we gewerkt aan de synthese van koolstof-11 gelabeld isocyanide. Isocyanides zijn een van de meest belangrijke reagentia voor multicomponent reacties. Coralie Bonnemaire heeft laten zien dat we vanuit koolstof-11 gelabeld CO₂ gelabelde isocyanides kunnen maken en deze kunnen reageren tot een oxazole. Een lastig project wat ze uiteindelijk tot een goed einde heeft gebracht, maar dit is wel echt de hogere orde radiochemie wat mij betreft. Met de nieuwe gevoeligere PET scanner verwacht ik dat koolstof-11 gelabelde PET tracers weer meer in trek komen, echter de radiochemische gereedschapskist is nog niet gevuld genoeg om PET ten volste te benutten en ik zie veel

potentie op dit vakgebied.

Al dit onderzoek wordt gedaan door mensen die we grotendeels in huis opleiden nadat ze in dienst komen als research analist, promovendus of postdoc. Ook ikzelf kwam binnen met een scheikunde achtergrond en heb veel moeten bijleren in de jaren als postdoc. Kan dat niet beter? Ik denk van wel en de eerste stappen zijn gezet. Zo hebben mijn collega Bert Windhorst en ik binnen de master Drug Discovery Sciences van farmaceutische wetenschappen twee vakken opgezet. Indien studenten deze vakken hebben gevolgd voordat ze stage komen lopen, zien we dat ze veel beter voorbereid zijn op het onderzoek. Bijna waren onze vakken geschrapt uit het curriculum door de faculteit Exacte Wetenschappen vanwege bezuinigingen op onderwijs, maar gelukkig heeft de bètafaculteit ingezien dat het belangrijk is om onze vakken te behouden, wij zijn namelijk de enigen in Nederland die deze vakken aanbieden. Zo probeer ik mijn steentje bij te dragen aan de ontwikkeling en toekomst van ons veld. Daarnaast werk ik ook samen op nationaal en internationaal niveau om aan de groeiende vraag vanuit de industrie en academie te voldoen. Op nationaal niveau wordt door de Nederlands Klinische Radiochemische Vereniging, de NKRv, hieraan gewerkt en op internationaal niveau door de Society of Radiopharmaceutical Sciences. In mei dit jaar word ik de voorzitter van deze vereniging en mijn doel is om dan onderwijs en training een extra impuls te geven. Tenslotte werk ik mee aan de master personalized medicine die studenten klaarmakend voor multidisciplinair imaging onderzoek. Voor ons als afdeling erg belangrijk omdat het zorgt dat studenten de juiste kennis hebben voordat ze onderzoek komen doen.

Ik heb gezegd. ♦

**PI Medical is the official distributor
of ASTER by Tema Sinergie
in the Netherlands.**



Safe and efficient administration of radio-pharmaceuticals in radiometabolic therapy

Introducing ASTER, the innovative administration system from Tema Sinergie designed to manage radiopharmaceuticals safely and efficiently in radiometabolic therapy. This advanced solution minimizes radioactive exposure, ensuring maximum safety for both operators and patients. With its patented safety features and ergonomic design, ASTER is transforming the way radiopharmaceuticals are handled and administered.

Key features of the ASTER system include a unique perforator locking mechanism and a safety seal that prevents accidental needle exposure and contamination. The system is designed to ensure sterility throughout the entire process, from preparation to post-infusion, protecting both the product and the operator.

For more detailed information about ASTER or to inquire about distribution in the Netherlands, contact PI Medical via the QR-code.



The company Tema Sinergie S.p.A. has a Quality Management System certified by Kiwa Cermet Italia S.p.A. according to the ISO9001:2015 (since 2000) and ISO13485:2016 (since 2013) regulations.

PI Medical Diagnostic Equipment B.V.

Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands

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



 **PI medical**
Partners in Imaging

Innovative image reconstruction for extremely low-dose PET/CT imaging

Interview with Prof. Charalampos Tsoumpas, UMC Groningen



Charalampos Tsoumpas is a full professor on Quantification in Molecular Diagnostics and Radionuclide Therapy at the Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging of UMCG. He studied Physics (BSc, 2002) at the National Kapodistrian University of Athens, Biomedical Engineering (MSc, 2004) at the National Technical University of Athens. In 2008, he received his PhD for his research on direct parametric image reconstruction from Imperial College London. He has been active in several domains of clinical medicine and research. Recently, he received a prestigious NWO VICI award by NWO TTW, to work towards innovative approaches for ultralow dose PET/CT imaging. VICI is one of the largest scientific grants in the Netherlands and enables advanced researchers to set up their own innovative research line.

always intrinsically motivated on how we can further advance medical imaging by transferring more recent technological and scientific advances. Specifically, this year, 2025, is celebrated as the International Year of Quantum Science & Technology, so it was quite natural to write a project that would include quantum entanglement, a peculiar fundamental physical phenomenon that is not utilised in PET imaging. The entanglement effect of the annihilation photon pairs means that the two photons remain interconnected independent of how far they are from each other – even at the end of the universe. In practice it means that the direction the first photon scatters, confines the direction of the other photon scattering direction. This property may be useful in extracting additional information from Compton scattered photons, which are normally disregarded by the hardware and software of a PET scanner.

The project contains a lot of technical and fundamental research, but at the same time it is very relevant for clinical research and patient care. What kind of impact do you expect to realise on the short and long term?

One of my aims is to enable the use of PET in many more clinical indications and many more tracers. Thus, the targeted outcomes of the VICI project, especially the potential of dose reduction, can facilitate this. In long term, I would love to see PET imaging playing an even more important role in paediatric and

'Innovative image reconstruction for extremely low-dose PET/CT imaging' sounds like a challenging research proposal. Can you briefly explain the project?

The photon coincidences a PET scanner measures are sufficient to create astonishing images within a few minutes. However, the acquired data can provide a lot more information than currently utilised when we perform more advanced image reconstruction with the

assistance of artificial intelligence and the utilisation of physical phenomena like quantum entanglement.

What inspired you to write this project?

I was fascinated with PET imaging as early as the second year of my undergraduate studies. Using positrons, i.e. antimatter, to advance medicine is such a beautiful example on how particle physics and nuclear physics can help our society. Thus, I have been

perinatal medicine, where its use especially in research context is rather limited, e.g. when compared to MRI, because of the radiation exposure.

How does this specific research project fit into your broader research strategy?

The aims of the research project have not changed since my undergraduate studies, back in 2002, when I proposed and developed an artificial neural network to advance image reconstruction with the ultimate goal to reduce without image degradation. The use of concepts like the quantum entanglement also resonates with my enthusiasm in utilising fundamental physical concepts in advancing nuclear medicine.

What do you consider the biggest challenge in this project?

There are several layers of challenge in such projects. I think that the computational demands related to the manipulation of every single count (i.e. not only every coincidence) makes the project difficult but, at the same time, quite attractive.

Artificial Intelligence (AI) is gaining a lot of attention worldwide, also in nuclear medicine research. What is your view on AI? Will it play a role in your research?

I enjoy AI as I believe that it holds a significant place in accelerating scientific advances. However, I am at the same time sceptical on how AI is utilised. For example, training on [¹⁸F]FDG data doesn't mean that it can be useful for other tracers, thus narrowing their use. In our research, we anticipate using AI to accelerate the solution of difficult mathematical problems, e.g. image registration and image reconstruction to produce images with better resolution and lower noise.

The VENI-VIDI-VICI scheme of NWO is very competitive and besides scientific excellence, it also takes a lot of dedication, time, and perseverance to get such a grant. How much time did you spend on the proposal until it finally got awarded?

Indeed, preparing a winning research proposal is challenging. I had several negative results previously, which were very useful in training how to make a competitive one. So, in principle, I spent a lot more time thinking about the story rather than writing the proposal. That means that I had to think straight from the start how to convince the panel members and not only the referees. It had to include elements that were high risk – high gain, but also elements that are low risk – high gain. Showing already some preliminary results was important, as well. All in all, I knew that I had to do my best, yet I had to be very lucky with the referees and the panel and the competition. In this instance, it worked out, but equally the same project could have been rated slightly lower and deemed unfunded. I mention this because there are many excellent ideas that are not awarded due to poor luck and limited funding. More research funding is needed to maintain our competitiveness in this fast-changing world.

A VICI grant is an important milestone in the career of a scientist. What does it mean to you?

I knew about this scheme even before I moved to the Netherlands, and it was a personal bet and aim to receive it. Coming from abroad at a relatively young age and straight as a full Professor with focus on research, raises the expectations, so it was important for me, to prove that those who have chosen me did really a good job. Furthermore, the

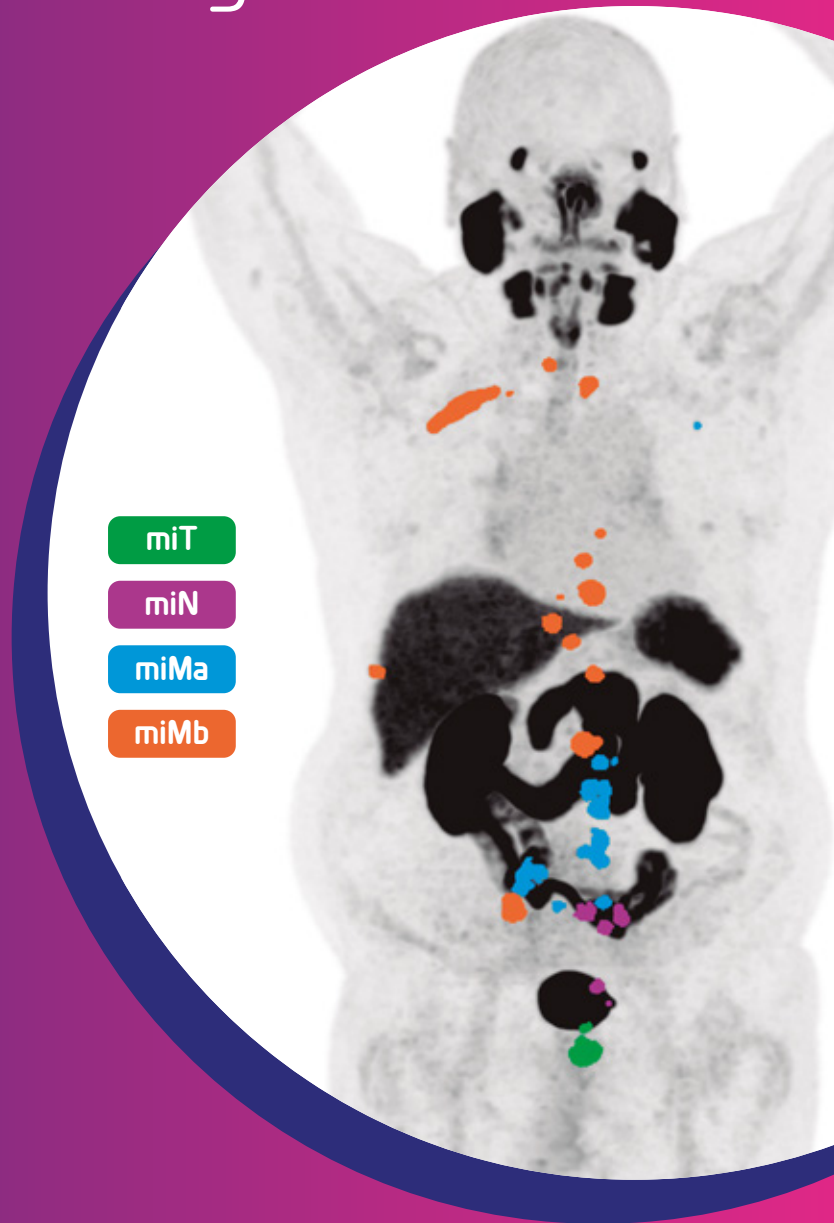
department had invested on me and my ideas by hiring three PhD students to boost my research. Therefore, I am greatly thankful to Prof. Rudi Dierckx, Prof. Adriaan Lammertsma and the other professors and colleagues of NGMB at UMCG – I hope the VICI serves as one small token of appreciation.

If we look five years into the future, what do you hope to have achieved with this VICI project? In other words, what would you be most proud of?

From a clinical point of view, I would be very happy if we are able to scan healthy volunteers, or young adults, pregnant women and even children without being concerned of the radiation. Seeing also some of our work featuring in clinical systems would also be a very nice outcome. ♦

The AI-Powered Assistant for Whole Body Automated PSMA Quantification and Standardised Reporting¹

- **Quantitative**
Assess all your patients' whole body PSMA PET/CT scans¹
- **Reproducible**
Create robust reports of patients' initial and follow-up scans¹
- **Standardised**
A single, comprehensive and standardised report¹



PYLCLARI AI® is a web application that performs automatic segmentation and quantification of PSMA PET/CT images.¹

1. EXINI Diagnostics AB. PYLCLARI AI Instructions for Use v2.3. 2023.



Source of image: Patient data from the PYTHON study.



Want to try PYLCLARI AI® today?
Contact us for more information:
info@pylclari-ai.com

Oratie Prof. dr. N.H. Hendrikse

21 maart 2025

In onderstaande tekst wordt een samenvatting gegeven van de oratie van Prof. dr. Harry Hendrikse bij de aanvaarding van zijn leerstoel Translationele Radiofarmacologie aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam op 21 maart 2025.

IN BEELD: Ontwikkelingen van diagnostiek tot theranostics

Tijdens mijn rede heb ik het vakgebied van translationele radiofarmacologie nader toegelicht. Aan de hand van beelden heb ik diverse aspecten besproken die van belang zijn voor translationele radiofarmacologie. De volgende aspecten zijn de revue gepasseerd.

1. het vakgebied van translationele radiofarmacologie
2. de historie van radionucliden
3. radionuclide diagnostiek
4. radionuclide therapie en theranostics
5. onderwijs en opleiding
6. de toekomst van radionuclide therapie en theranostics

Translationele radiofarmacologie

Allereerst de vraag wat translationele radiofarmacologie eigenlijk is? Translationele radiofarmacologie kunnen we definiëren als een interdisciplinair vakgebied dat zich bezighoudt met de ontwikkeling en toepassing van radiofarmaca, die in de farmacie en geneeskunde worden gebruikt voor diagnostische of therapeutische doeleinden. Het doel van translationele radiofarmacologie is om de bevindingen uit basisonderzoek

(oftewel fundamenteel onderzoek) om te zetten naar toepassingen in de klinische praktijk, waardoor nieuwe behandelingen en diagnostische technieken voor patiënten kunnen worden ontwikkeld. Hiervoor is een intensieve samenwerking tussen nucleair geneeskundigen, ziekenhuisapothekers, radiofarmaceuten, klinisch farmacologen, radiochemici, klinisch fysici, en vele andere beroepsgroepen nodig. Ontbreekt één van deze

schakels in de keten, dan gaat dat uiteindelijk ten koste van een optimale nucleair geneeskundige behandeling van de patiënt.

Historie

De basis voor radionuclide therapie werd gelegd door de ontdekking van uraniumstraling door Henri Becquerel in 1896, gevolgd door verder onderzoek van radioactiviteit door het echtpaar Marie en Pierre Curie. Hun onderzoek naar radioactieve



elementen zoals uranium en radium maakte het mogelijk om de unieke eigenschappen van radioactiviteit te begrijpen en leidde uiteindelijk tot het medische gebruik van deze elementen. Voor het ontdekken van radioactiviteit kreeg het drietal in 1903 de Nobelprijs voor de Natuurkunde voor “gezamenlijk onderzoek naar de stralingsverschijnselen, ontdekt door professor Becquerel”. Een aantal jaren later, in 1911, kreeg Marie Curie opnieuw een Nobelprijs, maar ditmaal voor de Scheikunde, voor haar ontdekking van de elementen uranium en radium. Dergelijke radioactieve elementen werden op vele verschillende wijzen toegepast. In de jaren '20 van de vorige eeuw begon men radioactieve isotopen te gebruiken, vooral radium, voor het maken van luminescente verf voor horloges. Radium-226 bleek bijzonder effectief, omdat het een sterke fluorescerende gloed gaf in het donker en lange tijd licht bleef uitstralen. Het werd vaak gemengd met een stilleervorm van verf om de wijzers, cijfers en andere delen van het horloge te accentueren. Zelfs in het donker kon je dan toch heel goed de tijd aflezen.

Radionuclide diagnostiek

Eerst worden enkele begrippen nader uitgelegd, zoals het begrip radiofarmaca en beeldvorming. Een radiofarmacon is een radioactieve stof die in de medische beeldvorming wordt gebruikt, meestal voor diagnostische óf therapeutische doeleinden. Het bestaat uit een radioactief element (een isotoop genoemd) dat verbonden is met een biologisch actief molecuul. Dit molecuul kan vervolgens binden aan specifieke weefsels of organen in het lichaam. Hiervoor zijn zogenaamde targets nodig; dit kunnen eiwitten zijn, die aanwezig zijn op celmembranen (van bijvoorbeeld kankercellen). Een geneesmiddel kan aan zo'n target binden. Bij zo'n binding herkent het geneesmiddel allereerst een

specifiek target op een cel. Als het geneesmiddel het target herkent, bindt het vervolgens daaraan. Daardoor wordt er een signaal naar de cel gestuurd. En tenslotte leidt dit signaal tot een reactie in de cel, zoals het activeren van een enzym of het veranderen van een functie. Zo heeft het geneesmiddel een effect, zoals symptoombestrijding, of bestrijding van ziekten.

Een ander begrip is diagnostiek met behulp van beeldvorming. Hiervoor maken we vooral gebruik van beeldvormende technieken, zoals positron emissie tomografie (PET). Na toediening van het radiofarmacon via de bloedbaan, kan het farmacologisch en farmacokinetisch gedrag van deze radiofarmaca met beelden vastgelegd worden. De eerste tracer, die met behulp van PET werd bestudeerd, was fluor-18 gelabeld deoxy-glucose (FDG). Dit radioactief gelabelde suikermolecuul bleek uitstekend geschikt om tumoren te visualiseren in het lichaam.

Echter, ook op andere terreinen lijkt PET een zeer belangrijke bijdrage te leveren, zoals geneesmiddelontwikkeling, monitoring en targeting van geneesmiddelen. Nieuwe ontwikkelingen en klinische mogelijkheden volgen elkaar momenteel snel op.

Klinische mogelijkheden worden toegelicht aan de hand van twee casussen:

Een 51-jarige vrouw en een 63-jarige man, beiden eerder behandeld voor een kwaadaardige hersentumor met chirurgie, radiotherapie en chemotherapie, ontwikkelden nieuwe afwijkingen op de MRI. Om onderscheid te maken tussen ziekteprogressie en therapie gerelateerde schade werd bij beide patiënten het radiofarmacon fluoro-ethyl-tyrosine, afgekort (FET) toegediend en een PET-scan gemaakt.

De scan van patiënt 1 toonde een verhoogde FET-opname, wat duidt op actieve tumorgroei en dus progressie van de ziekte. Bij patiënt 2 werd daarentegen geen verhoogde opname waargenomen, wat wees op post-therapeutische schade zonder aanwijzingen voor ziekteprogressie. Deze casussen illustreren hoe FET-PET een cruciale rol speelt bij de besluitvorming over verdere behandeling van hersentumoriënten.

Naast het gebruik van FET-PET in de setting van terugkerende hersentumoren, wordt deze techniek bij Erasmus MC ook toegepast voor een nieuwe indicatie: endocrien overmatig actieve hypofyse tumoren (hypofyse adenomen). In een eerste serie patiënten heeft dit innovatieve gebruik aangetoond dat PET-MRI een belangrijke meerwaarde heeft voor de diagnostiek en behandel mogelijkheden bij deze patiëntengroep.

Een derde baanbrekende ontwikkeling binnen de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde betreft de introductie van de nieuwe radioactief gelabelde tracer, genaamd FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitor). FAPI komt bij verschillende kankersoorten voor. In een eerste prospectieve, landelijke multicenterstudie voor patiënten met een onbekende primaire tumor (CUP) werd FAPI aan patiënten gegeven. De eerste resultaten laten zien dat FAPI primaire tumorhaarden kan detecteren bij patiënten waarbij conventionele FDG-PET geen aanknopingspunten voor behandeling bood.

Radionuclide therapie

Hoewel de ontwikkelingen op het terrein van behandelingen met radiofarmaca momenteel exponentieel zijn, werd dit in de vorige eeuw óók al gedaan. In 1909 werd de eerste therapie met radioactieve isotopen uitgevoerd, waarbij met behulp van radium huidkanker werden behandeld,

voor het eerst in het Memorial Hospital, het huidige Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York, gevolgd door systemische behandeling van leukemie in 1913. Dit markeerde het begin van de toepassing van radionucliden in de geneeskunde.

Klinische effectiviteit van radionuclide therapie

De allereerste radionuclide therapie die in een prospectieve internationale studie een overlevingswinst liet zien, was een studie in een specifieke groep patiënten met prostaatkanker, de zogenaamde ALSYMPCA trial. Deze groep kreeg de alfastraler radium-223 (bekend onder de merknaam Xofigo en geïndiceerd voor prostaatkanker patiënten met pijnlijke uitzaaiingen naar de botten) en liet een overlevingswinst zien van 3,6 maanden ten opzichte van de groep patiënten die dit middel niet hadden gekregen. Ook de kwaliteit van leven verbeterde in deze groep. Dit kwam vooral tot uiting in verminderde bijwerkingen en minder pijnklachten. De ontwikkeling van behandeling met radionuclide therapie zette zich door in zogenaamde "image guided therapy", oftewel beeld gestuurde behandeling.

Theranostics

De combinatie van diagnostiek en therapie noemen we "theranostics". Het begrip is afgeleid van de woorden "therapie" en "diagnostiek", en het vormt inmiddels een zeer belangrijke ontwikkeling onder andere binnen de nucleaire geneeskunde en de radiofarmacie.

De periode van de jaren '40 van de vorige eeuw zijn eigenlijk het begin geweest voor de ontwikkeling van radionuclide therapie, gecombineerd met radionuclide diagnostiek. In 1941 werd voor het eerst natriumjodide-123 (als diagnosticum) gecombineerd met natriumjodide-131. Jodium-123 zendt gamma straling uit, wat gebruikt kan worden voor diagnostiek. Het wordt

vooral gebruikt om schildklierkanker op te sporen. Jodium-131 wordt vervolgens gebruikt voor de behandeling, omdat jodium-131 de schildklier van binnenuit bestraalt met bètastraling. Ten aanzien van theranostics was men in de jaren '40 van de vorige eeuw zijn tijd eigenlijk ver vooruit!

Het doel van theranostics is dus om gepersonaliseerde geneeskunde mogelijk te maken door nauwkeurige diagnose-informatie te gebruiken met als doel om gerichte behandelingen met radiofarmaca te starten.

In de klinische praktijk wordt bètastraling op verschillende manieren benut, met name bij de behandeling van kanker. Het meest bekende gebruik is de toepassing van het radioactief element zelf als radiofarmacon, zoals jodium-123 en jodium-131, al eerder genoemd. Een ander theranostics koppel, wat genoemd moet worden is jodium-123-mIBG en jodium-131-mIBG voor diagnostiek en behandeling van neuroblastomen.

Maar de ontwikkelingen ten aanzien van nieuwe radiofarmaca voor theranostics zijn niet stil blijven staan. De afgelopen jaren heeft de ontwikkeling van theranostics een enorme vlucht genomen. Een grote doorbraak heeft plaatsgevonden bij de behandeling van neuro-endocriene tumoren. De basis hiervoor is gelegd in de jaren '80 en '90 door de ontwikkeling van de zogenaamde octreoscan voor imaging van somatostatine receptoren. Somatostatine is een hormoon dat een belangrijke rol speelt in onze hormoonhuishouding en speelt ook een rol in de groei van neuro-endocriene tumoren. Somatostatine-receptoren zijn in grote hoeveelheden aanwezig op deze tumoren. Dit leidde tot de ontwikkeling van indium-111-octreotide. In 1994 werd de octreoscan

goedgekeurd voor klinisch gebruik. Ook een ander radionuclide, namelijk gallium-68, geschikt voor PET imaging wordt hier veelvuldig voor toegepast, resulterend in een kwalitatief betere beeldvorming. Het gaat hierbij dan om het toepassen van gallium-68-dotatate, ter visualisatie van neuro-endocriene tumoren.

Lutetium-177-dotatate, een bètastraler, is een latere ontwikkeling die therapeutische mogelijkheden biedt voor patiënten met neuro-endocriene tumoren, in het geval dat deze tumoren niet chirurgisch verwijderd kunnen worden. Dit middel werd in 2018 onder de naam Lutathera® goedgekeurd door de Food and Drug Administration. In Europa is het geneesmiddel in hetzelfde jaar toegelaten door de European Medicine Agency. Deze goedkeuringen vonden plaats na positieve resultaten uit een klinisch onderzoek (de zogenaamde NETTER trial), die de effectiviteit en veiligheid van de behandeling aantoonde.

Theranostics heeft inmiddels zijn plaats gevonden in het arsenaal van diagnostiek en behandelingen. Behalve bij de behandeling van neuro-endocriene tumoren heeft theranostics ook een plaats bij de behandeling van prostaatkanker. Na vaststellen van prostaat specifieke membraan antigeen (PSMA) expressie, kan behandeling gevolgd worden met lutetium-177-PSMA als therapeutikum. Dat alles daagt natuurlijk uit om verder te onderzoeken of er andere combinaties van radiofarmaca mogelijk bijdragen aan verdere diagnostiek en behandeling van ziekten. Verschillende combinaties van radionucliden en moleculen zijn daarbij denkbaar. Bijvoorbeeld actinium-225, een alfastraler, en terbium-161, net als lutetium-177 ook een bètastraler. Binnen Erasmus MC wordt met dergelijke radionucliden een breed scala aan onderzoek

gedaan. Het gebruik van actinium-225-PSMA, als alternatief voor de inmiddels toegelaten lutetium-177-PSMA, is reeds gestart. In dit project wordt middels een klinische fase-1 studie onderzoek gedaan naar een nieuwe behandeloptie bij mannen met uitgezaaide prostaatkanker, waar andere behandelmogelijkheden, zoals prostaatverwijdering, chemotherapie of normale bestraling, niet meer mogelijk zijn.

Preklinisch onderzoek

Integratie van preklinisch onderzoek met klinische toepassingen speelt een cruciale rol in het streven naar effectievere behandelingen en betere patiëntuitkomsten. Binnen Erasmus MC wordt veelbelovend onderzoek gedaan naar verschillende radiofarmaca, die mogelijk van klinische betekenis zijn in de toekomst. Deze onderzoeken zijn in nauwe samenwerking met anderen, zoals het Research Instituut Delft, het NECSA Research Center in Zuid-Afrika en TRIUMF in Vancouver, Canada.

Voorbeelden zijn onderzoek met terbium-161-dotatate en terbium-161-PSMA. Preklinische onderzoeken laten veelbelovende resultaten zien en tonen daarmee aan dat deze radiofarmaca potentie hebben voor klinisch onderzoek en behandeling. Inmiddels is een fase 1 studie in Erasmus MC ingepland met terbium-161-PSMA bij prostaatkanker.

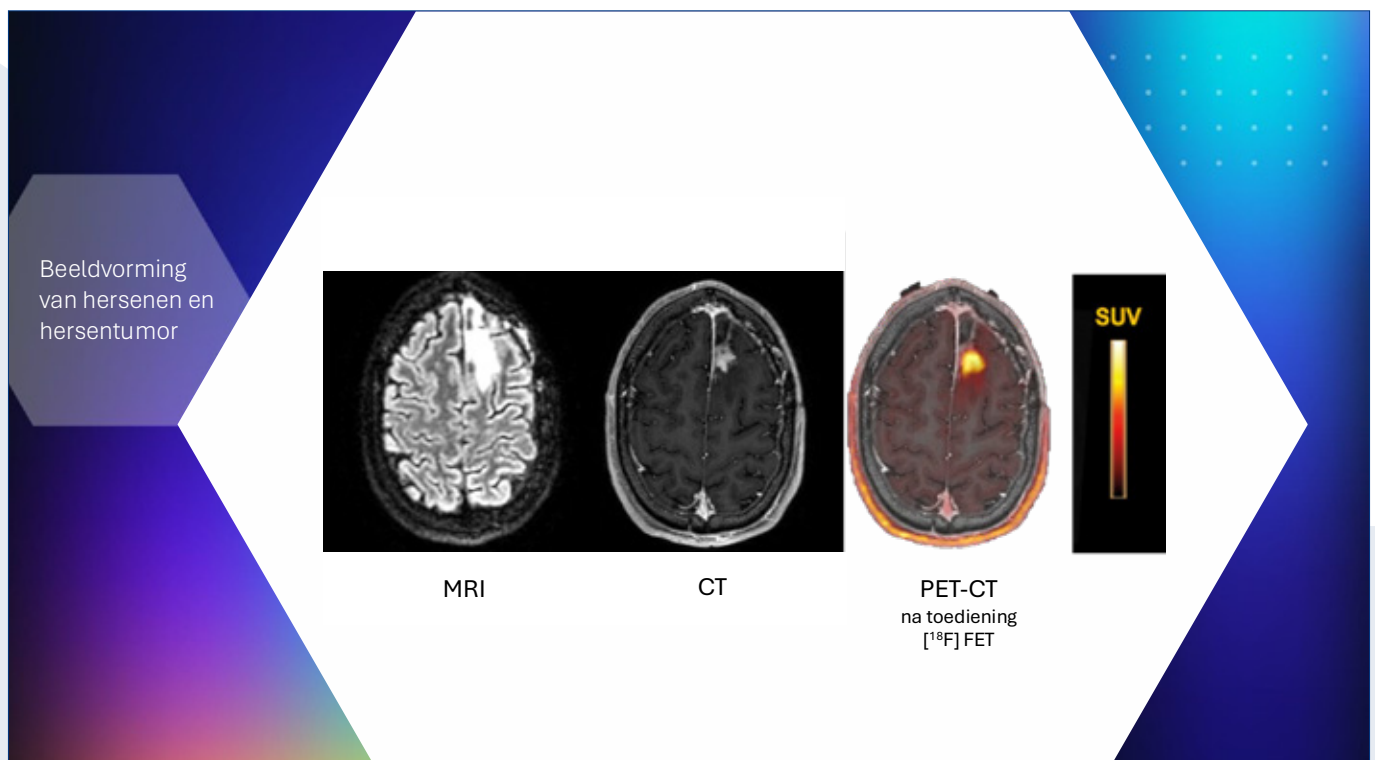
Kwantificatie en modellering

Alleen beelden bestuderen en op basis daarvan conclusies trekken over de verdere behandeling met radiotherapeutica in patiënten is te simpel. Voor een goede beoordeling over de veiligheid en effectiviteit van de behandeling moet er gerekend worden aan deze beelden middels dosimetrie, waarbij meting en evaluatie plaats vindt van de dosis ioniserende straling die aan een patiënt wordt toegediend tijdens de diagnostiek of therapie met radiofarmaca. Het doel van dosimetrie is om te bepalen hoeveel straling de patiënt ontvangt in verschillende

organen en in weefsel, zoals tumoren. Dit is nodig om ervoor te zorgen dat deze dosis veilig en effectief is voor de beoogde behandeling of diagnose, en uiteindelijk een maximaal beoogd effect met minimale bijwerkingen tot resultaat heeft. Binnen Erasmus MC wordt radiofarmacologische diagnostiek en therapie kwantitatief geanalyseerd om zo de behandeling van patiënten verder te optimaliseren en te verbeteren. Modellering ten behoeve van dosimetrie zal ons hopelijk in de toekomst in staat stellen om een voorspelling te doen of een behandeling succesvol zal zijn en welke dosering er nodig is voor een optimale behandeling.

Onderwijs en opleiding

Voor verdere ontwikkeling van het vakgebied klinische radiofarmacologie is goed onderwijs absoluut noodzakelijk, in navolging van de woorden van Nelson Mandela: "Education is the most powerful weapon which can be used to change the world". Alleen



door onderwijs en opleiding kan voldoende deskundigheid op het gebied van radiofarmacologie en radiofarmacie gewaarborgd worden. Temeer om de eerder geschetste mogelijkheden en uitdagingen ten aanzien van theranostische behandelingen in de toekomst het hoofd te blijven bieden. Het is dan ook van het grootste belang dat er voldoende aandacht geschonken wordt aan radiofarmacologie en radiofarmacie, zowel in het universitaire curriculum voor farmaciestudenten als in het opleidingsprogramma voor ziekenhuisapothekers in opleiding, maar ook in de opleiding tot nucleaire geneeskundigen en nucleair radiologen. Dit om te voorkomen dat vacatures voor dergelijke specialismen nóg moeilijker ingevuld kunnen worden dan nu al het geval is.

De toekomst van theranostics

Het innovatieve veld van theranostics richt zich op "personalized medicine" of "precision medicine", waarbij behandelingsstrategieën op de individuele patiënt zijn afgestemd. Nu, maar in de toekomst nog meer, kunnen theranostische benaderingen ons in staat stellen om op een zeer gerichte manier ziekten te diagnosticeren en te behandelen, waardoor de effectiviteit van therapeutische maatregelen toeneemt en bijwerkingen verminderd worden. De combinatie van imaging en targeted therapie kan de diagnose en behandeling van verschillende ziekten, zoals kanker, verbeteren. Maar niet alleen voor kanker zijn er theranostische mogelijkheden. Ook voor neurodegeneratieve aandoeningen (denk aan alzheimer en parkinson) en zelfs infectieziekten (denk aan sepsis) en cardiologische aandoeningen (denk aan hartinfarcten) is er in de toekomst potentie om middels theranostics deze ziekten te diagnosticeren en vervolgens te behandelen.

Nederland heeft een zeer vooraanstaande positie in de wereld op het gebied van nucleaire geneeskunde en ontwikkeling en productie van radiofarmaca. In Nederland wordt zeer gedegen onderzoek verricht in het nucleaire veld. En de ontwikkelingen groeien exponentieel. De huidige reactor in Petten en de nieuwe kernreactor, Pallas genaamd, die eveneens in Petten gebouwd zal worden, hebben daarin een zeer belangrijke rol. Deze reactor stelt ons land in staat om voorop te blijven lopen in de ontwikkeling van radiofarmaca. Ondanks de veelbelovende vooruitzichten zijn er ook aanzienlijke obstakels verbonden aan de implementatie van theranostics. De hoge kosten van theranostische behandelingen vormen een belangrijke uitdaging. De ontwikkeling van gepersonaliseerde therapieën is vaak duur, en de beschikbaarheid van innovatieve behandelingen kan beperkt zijn. Dergelijke behandelingen met radionuclide therapie kunnen alleen worden aangeboden in gespecialiseerde centra, die de beschikking hebben over voldoende kennis en kunde. Voor de productie van radiofarmaca zijn complexe voorzieningen en apparatuur nodig, inclusief voldoende gespecialiseerd personeel om deze productie uit te kunnen voeren. In Nederland is de mogelijkheid in ziekenhuizen voor dergelijke producties beperkt, omdat maar een beperkt aantal ziekenhuizen de benodigde infrastructuur hiervoor bezitten. Naast productiefaciliteiten zijn voor toediening van radiofarmaca, zoals alfa- en bètastralers speciale therapiekamers nodig, waar de patiënten kunnen verblijven tijdens de behandeling. Bovendien zijn er technische en logistieke uitdagingen met betrekking tot de productie en distributie van radionucliden. De

beperkte levensduur van bepaalde radionucliden maakt het noodzakelijk om onmiddellijke toegang tot deze middelen te waarborgen, wat een continue en betrouwbare aanvoer vereist. Het is essentieel dat overheden en zorginstellingen hierin investeren om een duurzame infrastructuur op te bouwen om de toegankelijkheid voor patiënten, die in aanmerking komen voor een theranostische behandeling, te waarborgen. Kortom, de integratie van theranostics in de gezondheidszorg komt met maatschappelijke en beleidsmatige uitdagingen, waar alle betrokken disciplines in gezamenlijkheid de schouders onder moeten zetten. Overheden staan voor de taak om samen met het werkveld regelgeving en richtlijnen te ontwikkelen die de veiligheid en effectiviteit van deze behandelingen waarborgen. Daarnaast is er een belangrijke rol weggelegd voor zorgverzekeraars in de vergoeding van theranostische behandelingen. Dit vraagt om een evenwichtige benadering waarbij niet alleen de kosten, maar ook de potentiële voordelen voor de volksgezondheid in overweging worden genomen.

Het vakgebied van de radiofarmacologie kent enorme mogelijkheden! In deze oratie is gepoogd deze mogelijkheden en uitdagingen in beeld te brengen. Ook is in beeld gebracht waar we in de komende jaren voor staan om nieuwe radiofarmaca te ontwikkelen ten behoeve van radionuclide diagnostiek en therapie, ten einde de patiënt met nucleaire beeldvorming optimaal te diagnosticeren en vervolgens optimaal te behandelen met radionuclide therapie. Ook ligt er een uitdaging om de waarde van theranostics te onderzoeken en klinisch te implementeren voor diverse ziekten en indicaties in de volle breedte van de geneeskunde. ♦

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



The screenshot shows the homepage of the website *tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl*. The header features the title "tijdschrift voor NUCLEAIRE GENEESKUNDE" with a stylized atomic symbol logo. Below the title is a search bar with the placeholder text "Waar bent u naar op zoek?". A navigation menu includes links for "UITGAVEN", "ABONNEMENT", "VACATURES", "NIEUWS", "AGENDA", "OPLEIDINGEN", "ADVERTEREN", and "REDACTIE".

The main content area is divided into two columns. The left column, titled "Laatste uitgave", features the May 2019 issue cover. The cover text includes: "REVIEW Limited whole-body FDG PET/CT in malignant melanoma; can we use the primary tumour site as an indicator for the imaging field of view? B. van der Hiel BESCHOUWING Gevolgen van het Besluit basisveiligheidsnormen". Below the cover is a "lees meer" button and a shopping cart icon. Underneath this are two buttons: "Abonnement" and "Inschrijven nieuwsbrief", both with right-pointing arrows.

The right column, titled "Uit de oude doos", contains two article teasers. The first is "FOTO ARCHIEF TVNG" with a photo of a group of people and a right-pointing arrow. The second is "WETENSCHAPPELIJKE VERGADERING NVNG 24 MEI 2019" with a photo of a building and a right-pointing arrow. Below these is "NIEUWE BESTUURSAMENSTELLING VAN DE NVNG" with a photo of a group of people and a right-pointing arrow. At the bottom of this column is a link "Meer nieuws »".

At the bottom of the page, the website URL is displayed: www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

PSMA-PET/CT bij hoog-risico prostaatkanker: verschuiving in stadiëring en de correlatie met klinische en genetische risicofactoren

Interview met drs. Fleur Kleiburg, LUMC, Leiden



Fleur Kleiburg heeft Geneeskunde gestudeerd aan de Universiteit Leiden en vervolgde haar opleiding met een promotieonderzoek aan het Leids Universitair Medisch Centrum en de Universiteit Twente. Haar onderzoek richtte zich enerzijds op beeldvorming met PSMA-PET/CT bij gemetastaseerde prostaatkanker, met een specifieke focus op therapierespons evaluatie en de prognostische waarde van PSMA-PET parameters. Anderzijds onderzocht ze PSMA-stapeling in niet-prostaat tumoren, zoals wekdelensarcomen, om te beoordelen of deze patiënten in de toekomst in aanmerking kunnen komen voor PSMA-gerichte therapie. Sinds januari 2025 doet zij in samenwerking met radiotherapeut dr. Piet Ost onderzoek in Antwerpen. Zij ambieert een carrière als radiotherapeut-oncoloog.

In 2024 heb je Travel Grant gekregen van het PSMA forum NL om onderzoek uit te voeren in Antwerpen. Inmiddels ben je daar 2 maanden aan het werk. Wat houdt je onderzoek precies in?

Momenteel loopt er een multicentrische fase 2/3 studie genaamd THUNDER (NCT06282588), onder leiding van Piet Ost die werkzaam is in het Iridium Netwerk in Antwerpen. In deze studie worden hoog-risico prostaatkankerpatiënten zonder metastasen op conventionele beeldvorming geïnccludeerd, en worden behandelkeuzes gemaakt op basis van PSMA-PET/CT en een genetische test, de Decipher-score. Patiënten met gelokaliseerde ziekte op PSMA-PET/CT (N0M0) en een lage of intermediaire Decipher-score worden behandeld in een fase 2 therapie-deëscalatie studie, met de hypothese dat dit de kwaliteit van leven verbetert terwijl de oncologische uitkomsten behouden worden. Patiënten met extra-prostatische ziekte op PSMA-PET/CT (N1 en/of M1) of een hoge Decipher-score worden behandeld in een fase 3 behandelintensificatie studie, waarbij wordt onderzocht of de tijd tot de ontwikkeling van metastasen kan worden verlengd. De studie loopt inmiddels ruim een jaar, en in deze periode zijn meer dan 150 patiënten geïnccludeerd. Ons onderzoek richt zich op de analyse van de baseline patiëntdata uit het eerste jaar, met als doel de verschuiving in stadiëring door PSMA-PET/CT ten opzichte van conventionele

beeldvorming, en de correlatie tussen PSMA-PET/CT resultaten en Decipher-scores te onderzoeken in deze patiëntengroep.

Kun je ons al iets vertellen over je bevindingen? En wat betekent dit voor de patiënt?

We hebben inmiddels een groot gedeelte van de resultaten geanalyseerd, dus we kunnen zeker al een aantal bevindingen delen. Ten eerste zagen we dat PSMA-PET/CT in 30% van de patiënten leidde tot "upstaging" in N-status en/of M-status ten opzichte van conventionele beeldvorming. Het risico op "upstaging" nam toe naarmate er meer klinische hoog-risicofactoren aanwezig waren (PSA >20 ng/ml, T-stadium 3-4, Gleason score 8-10 en/of cN1). Bijvoorbeeld, een patiënt met alle vier de risicofactoren had 30% kans op upstaging van M0- naar M1-ziekte, terwijl dit slechts 7% was bij aanwezigheid van één risicofactor. Deze resultaten laten zien dat het gebruik van PSMA-PET/CT voor stadiëring in deze hoog-risico patiëntengroep belangrijk is, voornamelijk als er meerdere hoog-risicofactoren aanwezig zijn, om de juiste behandelkeuzes te kunnen maken. Daarnaast zagen we dat hoe hoger de Decipher-score, hoe groter de kans was op extra-prostatische ziekte op PSMA-PET/CT, onafhankelijk van PSA en Gleason-score. Hiermee zijn we wereldwijd de eerste die deze associatie valideren in een prospectieve dataset. Uiteindelijk zijn we benieuwd of de behandel aanpassingen op basis van

PSMA-PET/CT en Decipher-scores de patiëntuitkomsten verbeteren, maar daarvoor zullen we op de eindresultaten van de THUNDER-studie moeten wachten.

Dit onderzoeksproject volgt uit je promotieonderzoek op de afdeling nucleaire geneeskunde van het LUMC. Wat is de huidige status van je promotie onderzoek en hoe verhoudt zich dat tot het onderzoek dat je nu doet in Antwerpen?

Mijn promotieonderzoek bevindt zich in de afrondende fase, dus ik ben bezig met de laatste to-do's en het schrijven van de laatste stukken. Ook in Antwerpen maak ik hier tijd voor. Het onderzoek dat ik hier doe sluit inhoudelijk goed aan op mijn promotieonderzoek, waardoor ik na aankomst direct in het onderwerp zat en productief aan de slag kon!

Waarom heb je gekozen om onderzoek te gaan doen in Antwerpen?

Tijdens mijn promotietraject heb ik ontdekt waar ik enthousiast van word en waar ik mijn carrière op wil richten, en dat is radiotherapeut-oncoloog worden. Daarnaast weet ik nu dat ik onderzoek doen erg leuk en belangrijk vind, en weet ik dat ik ook na mijn promotietraject mij bezig wil houden met wetenschappelijk onderzoek. In dit opzicht is Piet Ost een voorbeeldfiguur voor mij, aangezien hij zijn werk als radiotherapeut combineert met het uitvoeren van grote vooruitstrevende onderzoeken binnen de prostaatankerzorg. Om nu samen met hem een aantal maanden onderzoek te mogen doen is een erg leuke en leerzame ervaring, waar ik veel energie van krijg.

Je bent nu twee maanden in Antwerpen. Loopt het onderzoek zoals je had

verwacht? Wat heb je al bereikt? En wat hoop je de komende maand nog te bereiken?

Het onderzoek verloopt eigenlijk sneller dan verwacht; het eerste artikel is al geschreven en het tweede artikel is in de maak! De data uit het eerste jaar van de THUNDER-studie was al verzameld in een database, waardoor ik na het opschonen van de data direct kon starten met de eerste analyses. Daarnaast heeft mijn wetenschappelijke ervaring van de afgelopen vier jaar geholpen om vlot aan de slag te gaan. De komende weken hoop ik samen met de mensen van Decipher BioSciences (Veracyte, San Diego, USA) te duiken in de uitgebreide genetische data die zij hebben verzameld bij de geïncludeerde patiënten.

Wat heeft je het meest verrast in Antwerpen? En wat zijn de grootste uitdagingen?

Het was voor mij erg interessant om een kijkje achter de schermen te krijgen bij het in goede banen leiden van een grote multicentrische trial. Verder ben ik ontzettend blij met de afdeling waar ik terecht ben gekomen voor dit onderzoek. De radiotherapeuten zijn heel open en vriendelijk en iedere week kan ik met één van hen een dagdeel meelopen om kennis te maken met de verschillende aandachtsgebieden in de radiotherapie. Dit is uitermate interessant en heeft alleen maar meer bevestigd dat ik graag radiotherapeut wil worden. De grootste uitdaging ligt nog op het gebied van het analyseren van de uitgebreide genetische data die we hebben gekregen van Decipher BioSciences. Aangezien dit om honderden variabelen gaat en de kans op fout-positieve correlaties daarmee groot is, zullen we moeten gaan kijken hoe we potentieel interessante genetische markers kunnen selecteren zonder eventuele

andere relevante genetische markers te missen.

Voor de toekomst heb je de ambitie om radiotherapeut te worden. Wat is jouw visie op de rol van de nucleaire geneeskunde binnen de radiotherapie, en vice versa? Hoe is dat in Antwerpen?

Leuke vraag! Ik denk dat er veel raakvlakken zijn tussen de radiotherapie en nucleaire geneeskunde en dat de twee specialismen in de toekomst meer en meer zullen gaan samenwerken. Het feit dat er veel raakvlakken zijn zie je ook in Antwerpen, waar bijvoorbeeld jodiumtherapie in het takenpakket van de radiotherapeuten valt. Aangezien de manier van behandelen vanuit de radiotherapie en nucleaire geneeskunde wel degelijk verschilt, denk ik dat we veel van elkaar kunnen leren en elkaars expertise kunnen inzetten om beide vakgebieden te verbeteren. Ook geloof ik dat het gecombineerd geven van radiotherapie en radionuclidetherapie potentie heeft, om zowel lokaal als systemisch de ziekte (ook microscopisch) aan te pakken.

Tot slot, onderzoek doen in het buitenland is altijd een hele leerzame ervaring. Wat is het belangrijkste dat jij mee terug neemt naar Nederland?

Iedereen die bezig is met een promotietraject zou ik aanraden om ook een periode buiten Nederland onderzoek te doen. Het is ontzettend leerzaam om eens een nieuwe omgeving op te zoeken en met nieuwe mensen samen te werken. Ik neem in ieder geval een bak aan inspiratie, nieuwe kennis, leuke contacten, en een basis voor verdere samenwerking in de toekomst mee terug! ♦

Value of [¹⁸F]FDG PET/CT in the work-up to neoadjuvant systemic therapy in breast cancer

L.E.W. Raaijmakers, MD¹; J. Tol, MD, PhD²; P.C. Barneveld, MD³; M. Bessems, MD, PhD, MBA¹

¹Department of Surgery, ²Internal Medicine and ³Radiology and Nuclear Medicine, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch

Abstract

The utility of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography ([¹⁸F]FDG PET/CT) in the initial staging of stage I-IIA breast cancer remains unclear. No firm recommendations on its applicability in these low stages can be drawn from previous research. This single-institution retrospective cohort study was designed to assess the addition of [¹⁸F]FDG PET/CT to ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) in the initial staging of breast cancer patients in work-up to neoadjuvant systemic therapy (NST). Data of 304 patients newly diagnosed with breast cancer between 2018 and 2021 who underwent US, MRI, and [¹⁸F]FDG PET/CT for initial staging of breast cancer were evaluated. Our aim was to assess the impact of preoperative [¹⁸F]FDG PET/CT on staging, alteration of treatment strategy, incidental findings, and delay in starting NST. Alteration of initial staging occurred in 16.1%, and alteration of breast cancer treatment plan in 19.3% of cases. Multicentricity (OR 3.2; 3.0) and a cN+ status (OR 3.9; 3.2) were significant risk factors for alteration. A total of 99 incidental findings occurred, resulting in 157 additional investigations by which 4.0% of findings were proven malignant. The performance of

an [¹⁸F]FDG PET/CT did not lead to a significant delay in starting NST. [¹⁸F]FDG PET/CT is of added value alongside US and MRI in the initial staging of advanced and low stage multicentric, cT3-4, or cN+ breast cancer. In all other breast cancer cases, it may be worth contemplating omitting [¹⁸F]FDG PET/CT.

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide. Neoadjuvant systemic therapy (NST) is increasingly applied in its treatment due to the ability to evaluate response of therapy to guide postoperative treatment decisions (1,2) and its benefit of allowing less extensive surgery. Initial staging of breast cancer is a precondition for determining treatment strategy and accurate response evaluation. Staging is carried out according to the TNM staging system of the American Joint Committee on Cancer (3).

Ultrasonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI) of the breast and axilla are commonly performed for assessing the primary tumour extent and spread to regional lymph nodes. In locally advanced breast cancer, screening for distant metastasis is recommended because the probability of metastasis is substantially increased (4,5). For this purpose, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography ([¹⁸F]FDG

PET/CT) is the first choice as it has been proven to be more accurate in detecting distant metastases than a conventional multimodality imaging algorithm including chest X-ray, abdominal US and bone scintigraphy (6,7). Additionally, it provides information about regional lymph nodes, including those extra-axillary, which may be missed when imaging with US and MRI exclusively. However, of the diagnostic modalities US, MRI, and [¹⁸F]FDG PET/CT, none can be considered most reliable for determination of the N status (7-9). Consequently, a combination of US, MRI, and [¹⁸F]FDG PET/CT is often executed in initial staging. Several studies have pointed out the utility of [¹⁸F]FDG PET/CT in stage ≥IIB, as it leads to significant restaging and alteration of treatment (10-13). Still, its contribution in stage I-IIA breast cancer remains debatable (14-16). The high sensitivity of an [¹⁸F]FDG PET/CT harbours the potential for detecting incidental findings. Only 1.2-2.0% of incidental findings are clinically relevant (pre)malignant lesions, of which the gastrointestinal tract, lungs, and thyroid are the most common sites (17,18). Such unexpected findings might result in additional investigations, treatment delays, and unwarranted patient concerns.

This study investigates the impact of performing an [¹⁸F]FDG PET/CT in stage I-II breast cancer patients eligible for NST with respect to change of initial staging, treatment plan and the occurrence of incidental findings.

Material and Methods

Study Design

Patients diagnosed with breast cancer between January 2018 and December 2021 who had US, MRI, and [^{18}F]FDG PET/CT performed within six weeks of diagnosis at the Jeroen Bosch hospital (JBZ, 's-Hertogenbosch, The Netherlands) were identified through a search in the hospital's electronic health records (EHR). The performance of an [^{18}F]FDG PET/CT in patients eligible for NST, independent of staging, was local standard practice. Subjects were excluded if the [^{18}F]FDG PET/CT was performed for other reasons than the work-up to NST, or if systemic treatment had commenced before the [^{18}F]FDG PET/CT. Subjects were excluded from specific delay analysis when a deviation from normal practice occurred that affected the outcome of interest.

Data Collection and Verification

Variables of the subjects extracted from the EHR included sex, age at diagnosis, oncological history, localization of the primary tumour, histological subtype, grading, oestrogen, progesterone, HER2neu expression, clinical TNM using TNM version 8 stage after US and MRI, clinical TNM stage after [^{18}F]FDG PET/CT performance, number and sites of suspected lymph nodes and metastases, treatment plan after US and MRI, treatment plan after [^{18}F]FDG PET/CT performance, number and sites of incidental findings, additional investigations and procedures due to FDG PET scan results, and the dates of diagnosis, multidisciplinary team meetings (MDTM's), and the start of NST. Metastases were preferably verified by histology. When histology or cytology was not possible, highly suspicious abnormalities were considered malignant based on characteristic features observed on imaging. Incidental findings were reported when noted in the [^{18}F]FDG PET/CT report and discussed in either an MDTM or consultation with the

patient. Deviations from the normal course of events in the work-up to, or implementation of, NST were noted.

Primary and Secondary Outcomes

The two primary outcomes investigated in this study are the occurrence of alteration in initial staging and the occurrence of alteration in treatment strategy of breast cancer resulting from the performance of an [^{18}F]FDG PET/CT. In addition, the contribution of different patient and tumour characteristics possibly influencing these outcomes was examined. Secondary outcome measurements are the occurrence, sites, ensuing investigations, presence of malignancy and effects on treatment strategy of incidental findings on the [^{18}F]FDG PET/CT. Moreover, delay in starting NST treatment attributable to performance of an [^{18}F]FDG PET/CT or subsequent incidental findings were also investigated.

Statistical Analysis

Frequencies and percentages were used to express categorical variables, and medians and ranges were used to express continuous variables. The association between clinical parameters and alteration in staging and treatment strategy was assessed using risk ratios and odds ratios after logistic regression with a 95% confidence interval (CI). Bivariate regression analyses were conducted to identify input variables for multivariate logistic regression. A threshold of more than a 10% deviation in the target variable coefficient in bivariate regression determined variable inclusion. Subgroups were combined to meet the one-in-ten rule. The cN status, the parameter most influencing stage classification, was set as the target variable.

Software and Tests

Statistical analyses were performed using IBM SPSS version 27. The Chi-Square test was used for crosstab

analyses when its requirements were met, otherwise, the Fisher's Exact test was used. The model test was used for the regression analyses. For analysing the differences in delay, the Mann-Whitney U test was used. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient Characteristics

A flowchart depicting the data extraction and exclusion process is illustrated in figure 1. The search resulted in a list of 344 patients, of which 40 were excluded. A total of 307 primary tumours were detected in the 304 eligible patients. Characteristics of the patients and tumours are summarized in table 1.

Alteration of Staging and Treatment Strategy

A total of 302 patients with 305 primary tumours were selected for this analysis. In the two not included cases, regional lymph node status could not be assessed on [^{18}F]FDG PET/CT because a sentinel node procedure was carried out shortly before the imaging. The performance of an [^{18}F]FDG PET/CT led to the detection of unknown lymph node metastases in 16.7% (51/305), and unsuspected distant metastases in 5.9% (18/305) of tumours. In one case, an enhancing lesion described on MRI as a lymph node was corrected to a satellite lesion of the primary tumour on the [^{18}F]FDG PET/CT, causing downstaging. These new findings subsequently resulted in alteration of staging in 16.1% of cases and to alteration of treatment strategy in 19.3% of cases.

The changes in treatment strategy included 5 planned modified radical mastectomies (4 executed), 15 planned axillary lymph node dissections (14 executed), 30 expansions of the radiation field, 1 narrowing of the radiation field, and in 10 cases the switch from curative to palliative treatment intent.

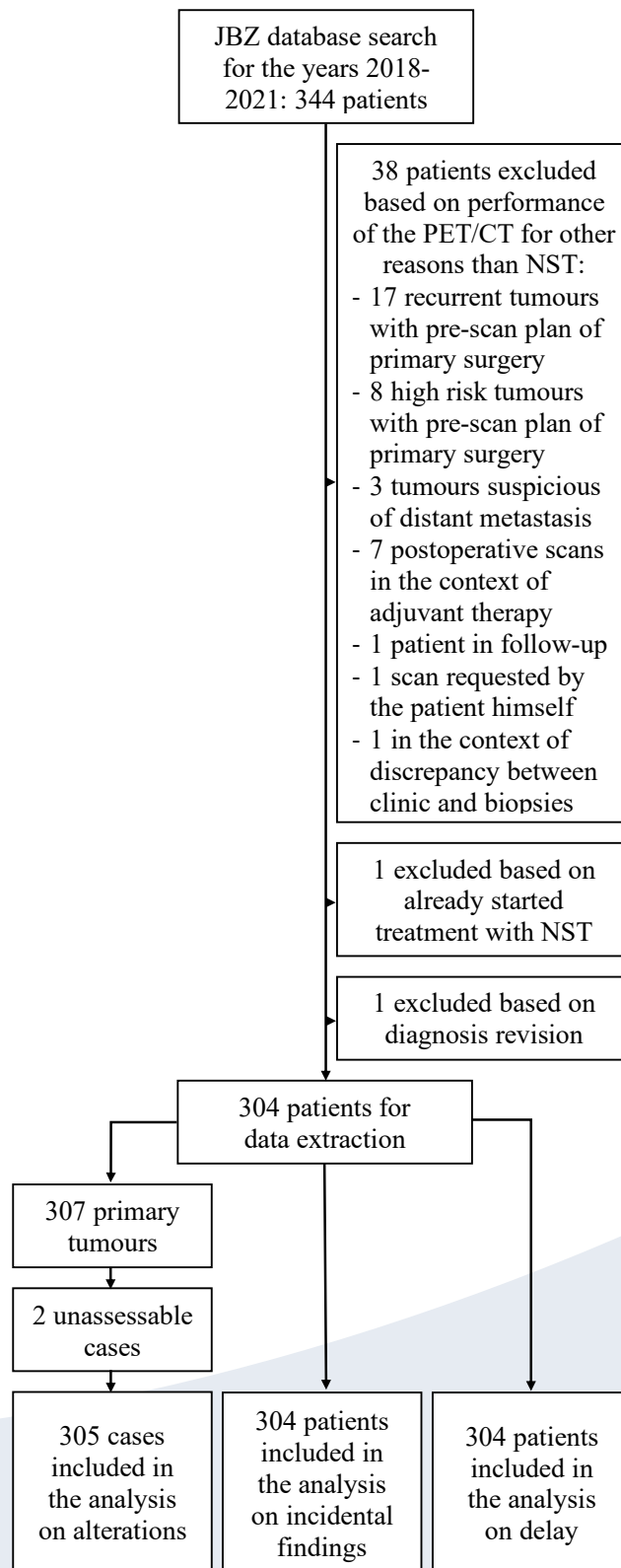


Figure 1. Flow-chart of the data collection and exclusion process.

Table 1. Characteristics of patients and tumours.

patient characteristic	N=304	>>	unknown	9 (2.9)
female sex – no. (%)	298 (98.0)		receptor profile** – no. (%)	
median age (IQR) – yr	53.0 (44.0-61.0)		ER+/HER2neu+	69 (22.5)
range	23 to 84		ER+/HER2neu-	140 (45.6)
history of cancer – no. (%)	26 (8.6)		ER-/HER2neu+	23 (7.5)
history of breast cancer	16 (5.3)		ER-/HER2neu-	75 (24.4)
tumour characteristic	N=307		tumour status* (cT) – no. (%)	
median diameter (IQR)* – mm	30.0 (22.0-43.5)		T0	3 (1.0)
range	8 to 130		Tis	1 (0.3)
quadrant localisation* – no. (%)			T1	57 (18.6)
lateral quadrant	217 (70.7)		T2	170 (55.4)
medial quadrant	84 (27.4)		T3	49 (16.0)
other***	6 (2.0)		T4	27 (8.8)
focality* – no. (%)			regional lymph nodes* (cN) – no. (%)	
unifocal	137 (44.6)		N0	122 (39.7)
multifocal	79 (25.7)		N1	102 (33.2)
multicentric	87 (28.3)		N2	46 (15.0)
unknown	4 (1.3)		N3	37 (12.1)
histological type** – no. (%)			distant metastasis* (cM) – no. (%)	
invasive ductal carcinoma	270 (87.9)		M0	279 (90.9)
invasive lobular carcinoma	26 (8.5)		M1 oligometastatic	10 (3.3)
other**** or unknown	11 (3.6)		M1	18 (5.9)
differentiation** – no. (%)			staging* – no. (%)	
grade 1	28 (9.1)	>>	stage I	26 (8.5)
grade 2	159 (51.8)		stage IIA	102 (33.2)
grade 3	111 (36.2)		stage IIB	58 (18.9)
unknown	9 (2.9)		stage III	93 (30.3)
			stage IV	28 (9.1)
			FDG avidity PET/CT – no. (%)	
			good	270 (87.9)
			moderate	28 (9.1)
			poor	9 (2.9)

*as determined on US/MRI/¹⁸F]FDG PET/CT; **as determined on surgical resected tumour tissue and if not available tumour biopsy; ***T0 or retro-areolar; ****medullar, tubular, mucinous, metaplastic, ductal carcinoma in situ, or low-grade basal-like

Table 2 provides an overview of the patient and tumour characteristics influencing staging and treatment due to performance of [^{18}F]FDG PET/CT. Multicentricity of the tumour and suspected lymph node metastasis before the [^{18}F]FDG PET/CT scan are statistically significant risk factors

after multivariate logistic regression analysis for both alteration of staging and alteration of treatment strategy. cN+ status after US and MRI had the highest effect with an OR of 3.9 (95% CI, 1.6-9.3) on alteration of staging and an OR of 3.2 (95% CI, 1.4-7.1) on alteration of treatment strategy

compared to cN0 status, both with a significance of $p < 0.01$. Multicentricity of the tumour had an OR of 3.2 (95% CI, 1.5-7.0) on alteration of staging and an OR of 3.0 (95% CI, 1.5-6.1) on alteration of treatment strategy compared to unifocal and multifocal tumours, both with a significance of

$p < 0.01$. Tumours with a HER2neu+ profile had a statistically significant RR of 1.7 (95% CI, 1.0-2.9) with $p = 0.04$ on alteration of staging compared to a HER2neu- profile, but did not experience more often a significant alteration of treatment strategy ($p = 0.10$). Between the subgroups within the clinical parameters of age, quadrant localization, histological type, oestrogen hormone status, cM status, and after correction in the logistic regression analysis, grade of differentiation and cT status, no statistical difference in alteration of either staging or treatment strategy

was found.

When comparing the equivalent outcomes in stage I-II breast cancer to these outcomes, shown in table 3, similar trends of proportions and risk ratios are found, with less significance because of the smaller study population. Noteworthy, invasive lobular carcinoma (ILC) has an RR of 3.0 (95% CI, 1.1-8.3) with $p = 0.08$ for alteration of staging and an RR of 3.3 (95% CI, 1.2-9.2) with $p = 0.06$ for alteration of treatment strategy compared to invasive ductal carcinoma (IDC). This derived from alteration of staging and treatment

strategy in 33.3% (3/9) of cases with ILC, compared to alteration of staging in 11.1% (21/190) and alteration of treatment strategy in 10.0% (19/190) of cases with IDC.

Incidental Findings

Incidental findings occurred in 27.0% (82/304) of [^{18}F]FDG PET/CT scans. In 5.6% (17/304) of the scans, two incidental findings were found, leading to a total of 99 incidental findings. Most common sites were the lymph nodes (19.2%) followed by the thyroid/parathyroid glands (14.1%), the lungs (13.1%), the

Table 2. Patient and tumour characteristic analysis on the primary outcomes.

characteristic	staging alteration [^{18}F]FDG-PET/CT			treatment strategy alteration [^{18}F]FDG-PET/CT		
	no. events/ total no. (%)	risk ratio (95% CI)	p-value	no. events/ total no. (%)	risk ratio (95% CI)	p-value
total	49/305 (16.1)			59/305 (19.3)		
age						
< 50y	16/119 (13.4)	1.0	0.32	19/119 (16.0)	1.0	0.23
≥ 50y	33/186 (17.7)	1.3 (0.8-2.3)		40/186 (21.5)	1.3 (0.8-2.2)	
localisation*						
LQ	30/216 (13.9)	1.0	0.16	39/216 (18.1)	1.0	0.63
MQ	17/83 (20.5)	1.5 (0.9-2.5)		17/83 (20.5)	1.1 (0.7-1.9)	
focality*						
unifocal	11/137 (8.0)	1.0	<0.01	13/137 (9.5)	1.0	<0.01
multifocal	11/78 (14.1)	1.8 (0.8-3.9)		11/78 (14.1)	1.5 (0.7-3.2)	
multicentric	25/86 (29.1)	3.6 (1.9-7.0)		33/86 (38.4)	4.0 (2.3-7.2)	
histol. type**						
IDC	44/269 (16.4)	1.0	1.00	50/269 (18.6)	1.0	0.29
ILC	4/25 (16.0)	1.0 (0.4-2.5)		7/25 (28.0)	1.5 (0.8-3.0)	
diff. grade**						
grade 1	9/28 (32.1)	1.0	0.01	9/28 (32.1)	1.0	0.01
grade 2	26/157 (16.6)	0.5 (0.3-1.0)		35/157 (22.3)	0.7 (0.4-1.3)	
grade 3	10/111 (9.0)	0.3 (0.1-0.6)		11/111 (9.9)	0.3 (0.1-0.7)	
horm. status**						
ER-	13/98 (13.3)	1.0	0.36	15/98 (15.3)	1.0	0.22
ER+	36/207 (17.4)	1.3 (0.7-2.4)		44/207 (21.3)	1.4 (0.8-2.4)	
HER2neu**						
HER2neu-	28/213 (13.1)	1.0	0.04	36/213 (16.9)	1.0	0.10
HER2neu+	21/92 (22.8)	1.7 (1.0-2.9)		23/92 (25.0)	1.5 (0.9-2.4)	

>>

>>

cT ^{*,***}						
T1	7/56 (12.5)	1.0	0.31	7/56 (12.5)	1.0	<0.01
T2	24/169 (14.2)	1.1 (0.5-2.5)		22/169 (13.0)	1.0 (0.5-2.3)	
T3	12/49 (24.5)	2.0 (0.8-4.6)		17/49 (34.7)	2.8 (1.3-6.1)	
T4	4/27 (14.8)	1.2 (0.4-3.7)		11/27 (40.7)	3.3 (1.4-7.5)	
cN [*]						
N0	7/129 (5.4)	1.0	<0.01	9/129 (7.0)	1.0	<0.01
N+	42/176 (23.9)	4.4 (2.0-9.5)		50/176 (28.4)	4.1 (2.1-8.0)	
cM [*]						
M0	49/295 (16.6)	1.0	0.37	56/295 (19.0)	1.0	0.41
M1	0/10 (0)	-		3/10 (30.0)	1.6 (0.6-4.2)	
staging [*]						
stage I	3/29 (10.3)	1.0	<0.01	3/29 (10.3)	1.0	<0.01
stage IIA	5/105 (4.8)	0.5 (0.1-1.8)		5/105 (4.8)	0.5 (0.1-1.8)	
stage IIB	16/72 (22.2)	2.1 (0.7-6.8)		14/72 (19.4)	1.9 (0.6-6.1)	
stage III	25/89 (28.1)	2.7 (0.9-8.3)		34/89 (38.2)	3.7 (1.2-11.1)	
stage IV	0/10 (0)	-		3/10 (30.0)	2.9 (0.7-12.1)	
multivariate logistic regression analysis (N=296)						
	staging alteration [¹⁸ F]FDG-PET/CT			treatment strategy alteration [¹⁸ F]FDG-PET/CT		
characteristic	coefficient (SE)	odds ratio (95% CI)	adjusted p-value	coefficient (SE)	odds ratio (95% CI)	adjusted p-value
focality [*] MC vs UF-MF	1.2 (0.4)	3.2 (1.5-7.0)	<0.01	1.1 (0.4)	3.0 (1.5-6.1)	<0.01
diff. grade ^{**} G3 vs G1-2	-0.6 (0.4)	0.6 (0.3-1.2)	0.15	-0.7 (0.4)	0.5 (0.2-1.1)	0.08

* as determined on US/MRI; ** as determined on biopsy; *** T0 excluded from this analysis (n=3)

Abbreviations: LQ= lateral quadrant; MQ= medial quadrant; histol. type = histological type; IDC= invasive ductal carcinoma; ILC= invasive lobular carcinoma; diff. grade = differentiation grade; horm. status = hormonal status; MC= multicentric; UF-MF= unifocal and multifocal; G3= grade 3; G1-2= grade 1 and grade 2

Table 3. Patient and tumour characteristics analysis on the primary outcomes in the subgroup stage I-II breast cancer.

	staging alteration [¹⁸ F]FDG-PET/CT			treatment plan alteration [¹⁸ F]FDG-PET/CT		
characteristic	no. events/ total no. (%)	risk ratio (95% CI)	p-value	no. events/ total no. (%)	risk ratio (95% CI)	p-value
total	24/206 (11.7)			22/206 (10.7)		
age						
< 50y	8/86 (9.3)	1.0	0.39	7/86 (8.1)	1.0	0.37
≥ 50y	16/120 (13.3)	1.4 (0.6-3.2)		15/120 (12.5)	1.5 (0.7-3.6)	
localisation*						
LQ	14/144 (9.7)	1.0	0.23	14/144 (9.7)	1.0	0.46
MQ	10/60 (16.7)	1.7 (0.8-3.6)		8/60 (13.3)	1.4 (0.6-3.1)	
focality*						
unifocal	9/111 (8.1)	1.0	0.04	8/111 (7.2)	1.0	0.06
multifocal	6/55 (10.9)	1.3 (0.5-3.6)		6/55 (10.9)	1.5 (0.6-4.1)	
multicentric	9/38 (23.7)	2.9 (1.3-6.8)		8/38 (21.1)	2.9 (1.2-7.2)	
histol. type**						
IDC	21/190 (11.1)	1.0	0.08	19/190 (10.0)	1.0	0.06
ILC	3/9 (33.3)	3.0 (1.1-8.3)		3/9 (33.3)	3.3 (1.2-9.2)	
diff. grade**						
grade 1	3/19 (15.8)	1.0	0.05	3/19 (15.8)	1.0	0.04
grade 2	16/96 (16.7)	1.1 (0.3-3.3)		15/96 (15.6)	1.0 (0.3-3.1)	
grade 3	5/89 (5.6)	0.4 (0.1-1.4)		4/89 (4.5)	0.3 (0.1-1.2)	
horm. status**						
ER-	5/76 (6.6)	1.0	0.11	5/76 (6.6)	1.0	0.17
ER+	19/130 (14.6)	2.2 (0.9-5.7)		17/130 (13.1)	2.0 (0.8-5.2)	
HER2neu**						
HER2neu-	13/137 (9.5)	1.0	0.25	11/137 (8.0)	1.0	0.10
HER2neu+	11/69 (15.9)	1.7 (0.8-3.6)		11/69 (15.9)	2.0 (0.9-4.3)	
cT*,***						
T1	5/50 (10.0)	1.0	0.45	5/50 (10.0)	1.0	0.84
T2	19/145 (13.1)	1.3 (0.5-3.3)		17/145 (11.7)	1.2 (0.5-3.0)	
T3	0/9 (0)	-		0/9 (0)	-	
cN*						
N0	6/120 (5.0)	1.0	<0.01	6/120 (5.0)	1.0	<0.01
N+	18/86 (20.9)	4.2 (1.7-10.1)		16/86 (18.6)	3.7 (1.5-9.1)	
staging*						
stage I	3/29 (10.3)	1.0	<0.01	3/29 (10.3)	1.0	<0.01
stage IIA	5/105 (4.8)	0.5 (0.1-1.8)		5/105 (4.8)	0.5 (0.1-1.8)	
stage IIB	16/72 (22.2)	2.1 (0.7-6.8)		14/72 (19.4)	1.9 (0.6-6.1)	

* as determined on US/MRI; ** as determined on biopsy; *** T0 excluded from this analysis (n=3)

Abbreviations: LQ= lateral quadrant; MQ= medial quadrant; histol. type = histological type; IDC= invasive ductal carcinoma; ILC= invasive lobular carcinoma; diff. grade = differentiation grade; horm. status = hormonal status; MC= multicentric

skeleton (12.1%), colon and rectum (7.1%), the upper GI tract (7.1%), the kidneys/adrenal glands (7.1%), and the gynaecologic tract (6.1%). The remaining 14.1% of the abnormalities were located at other sites, including the ENT site, skin, soft tissues, liver, cardiovascular system, brain, and the breast. Of all 99 incidental findings, 78 needed further investigations and led to the performance of 49 US examinations, 1 X-ray, 26 CT scans, 6 MRI scans, 3 PET/CT scans, 3 endobronchial US scans, 12 endoscopies, 52 biopsies/punctures, 5 polypectomies, and to 4 resections: 1 mastectomy, 2 hemithyroidectomies, and 1 partial nephrectomy. For the other 21 abnormalities, a reassuring conclusion could be derived by anamneses, physical examination, or by combining expertise in an MDTM. In figure 2A, B and 3 some examples of findings with [¹⁸F]FDG PET/CT. Of all incidental findings 4.0% (4/99) was proven malignant, which involved 1 sigmoid carcinoma, 1 stomach carcinoma, 1 renal cell carcinoma, and 1 thyroid carcinoma. In two other patients, further investigation to an incidental finding with high suspicion of malignancy was waived due to the

prognosis of the breast cancer. In 3.0% (3/99) of cases, the treatment for breast cancer was altered due to the incidental finding. These alterations included a mastectomy instead of a lumpectomy, an expansion of the adjuvant radiation fields, and combined surgery of the breast cancer and the sigmoid carcinoma followed by adjuvant chemotherapy instead of receiving NST.

Delay

The number of included subjects for each analysis together with their corresponding results is noted in table 4. The median lead time of the performance of an [¹⁸F]FDG PET/CT was 3 workdays, equivalent to the lead time of the performance of an MRI that is executed in the same time window. The median lead time between the performance of the [¹⁸F]FDG PET/CT and starting NST was 9 workdays. There was no significant delay in lead time of starting NST after [¹⁸F]FDG PET/CT performance with occurring incidental findings, whether they had additional investigations performed or not.

Discussion

In this study, alterations of initial

staging and treatment strategy of breast cancer resulting from the performance of an [¹⁸F]FDG PET/CT were significantly more common in multicentric tumours and cN+ status on US and MRI. Alteration of staging was also significantly more common in HER2neu+ breast cancer patients, representing the aggressive nature of this subtype (19). However, the effect of HER2neu status on alteration of staging and alteration of treatment strategy differs. Also, the proportion of new findings on the [¹⁸F]FDG PET/CT does not differ between HER2neu- and HER2neu+ subgroups. Therefore, the significant difference between the HER2neu profile statuses on initial staging appears to be a distorted outcome.

Similarly, there is a difference in the effect on alteration of staging and alteration of treatment strategy of cT status. This could be the result of less frequent restaging in cT3-4 tumours compared to cT1-2 tumours. However, cT status does not retain its significant effect on alteration of treatment strategy in the logistic regression analysis. This shift is at least partly attributable to the significantly higher proportion of cN+ status co-occurring

Table 4. Analysis on delay resulting from the performance of [¹⁸F]FDG PET/CT.

lead time of interest	no. patients	time in working days			
		median (IQR)	modus	range	<i>p</i> -value difference
order of imaging – performance of imaging					
MRI	296	3 (2-5)	3	0-14	
[¹⁸ F]FDG PET/CT	300	3 (2-5)	2	1-10	
[¹⁸ F]FDG PET/CT performance – start NST					
total	240	9 (7-12)	9	2-23	
[¹⁸ F]FDG PET/CT without incidental findings	177	9 (7-12)	9	2-20	R
[¹⁸ F]FDG PET/CT with incidental findings	63	9 (7-12)	9	4-23	0.56
[¹⁸ F]FDG PET/CT with incidental findings needing further investigation	53	9 (8-12)	9	4-23	0.26

Abbreviations: R= reference group

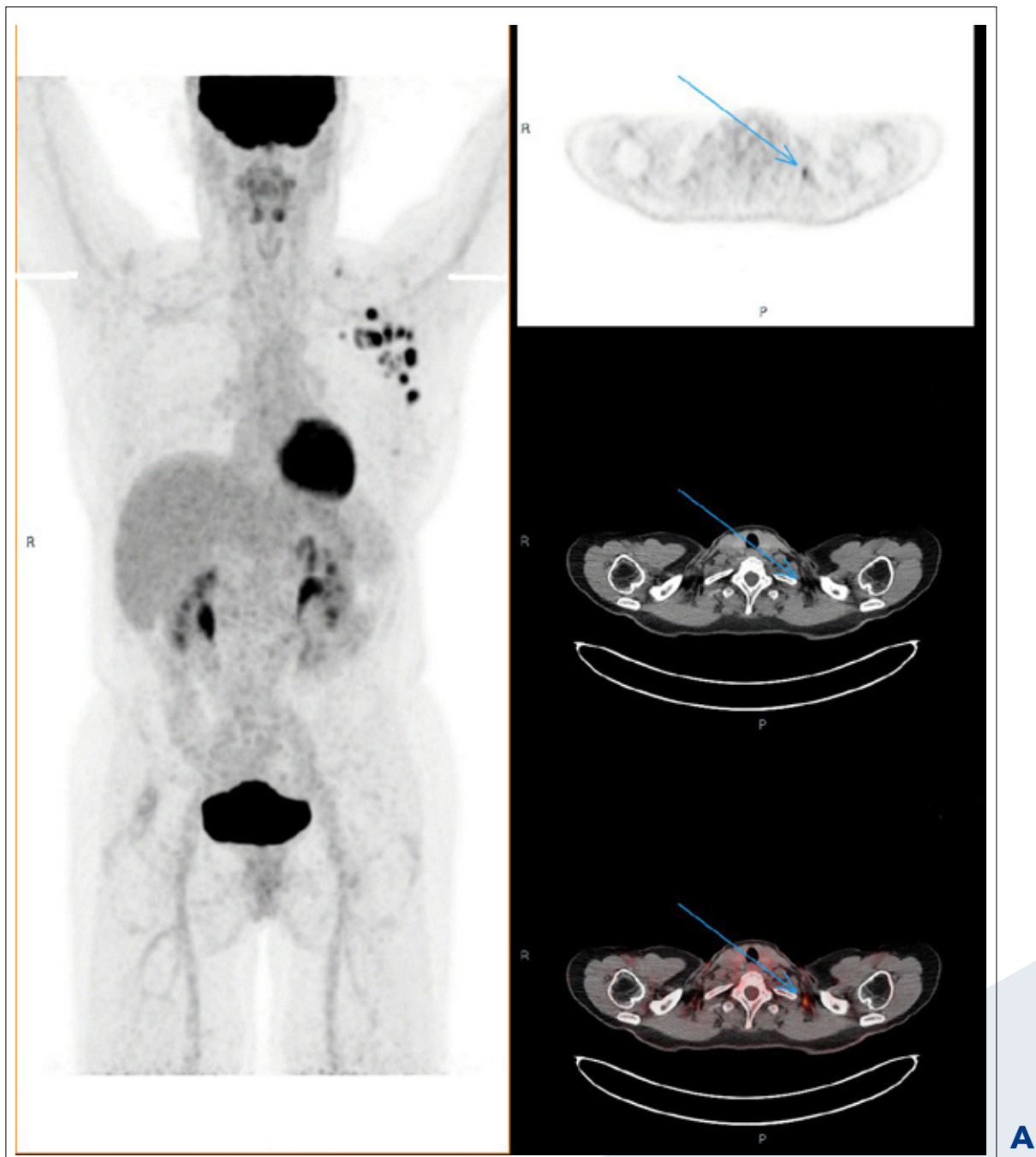
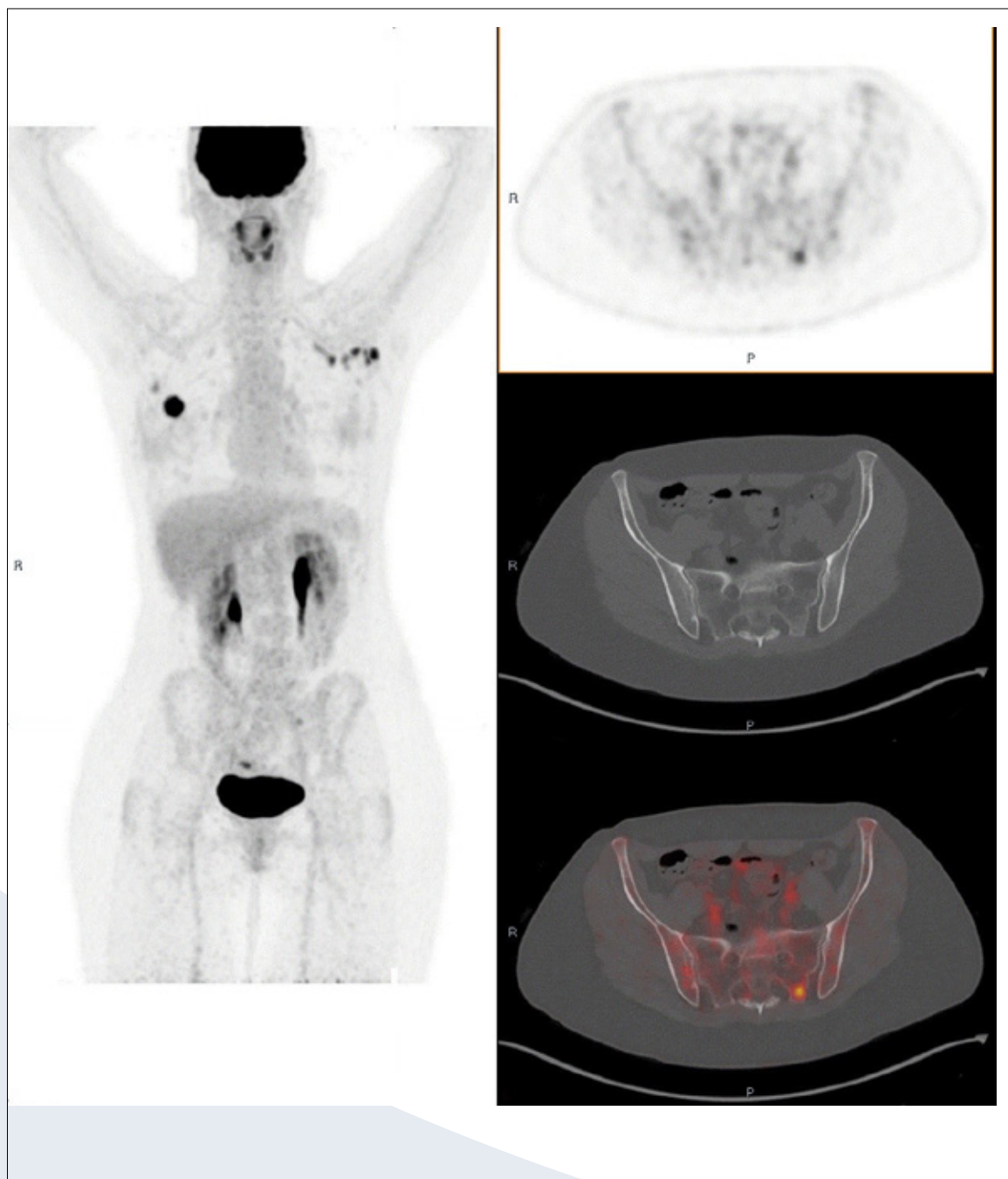


Figure 2. Two patient examples with relevant findings on [^{18}F]FDG PET/CT affecting tumour staging and treatment **A:** an FDG-avid supraclavicular lymph node, ipsilateral to the breast tumour and axillary lymph node metastases, resulted in upstaging of the breast cancer from stage IIIA (cT1c N2a Mx) to stage IIIC (cT1c N3c M0) and expansion of the radiation field for adjuvant radiotherapy. **B:** an FDG-avid, biopsy-proven sacral bone metastasis led to upstaging of the breast cancer from stage IIB (cT2 N1) to stage IV (M1, oligometastatic). The lesion was included in the radiotherapy treatment. Notably, FDG uptake was also observed in several left axillary lymph nodes, which was not due to metastatic involvement, but attributed to a reactive response following recent administration of a COVID-19 vaccine in the left upper arm.



B

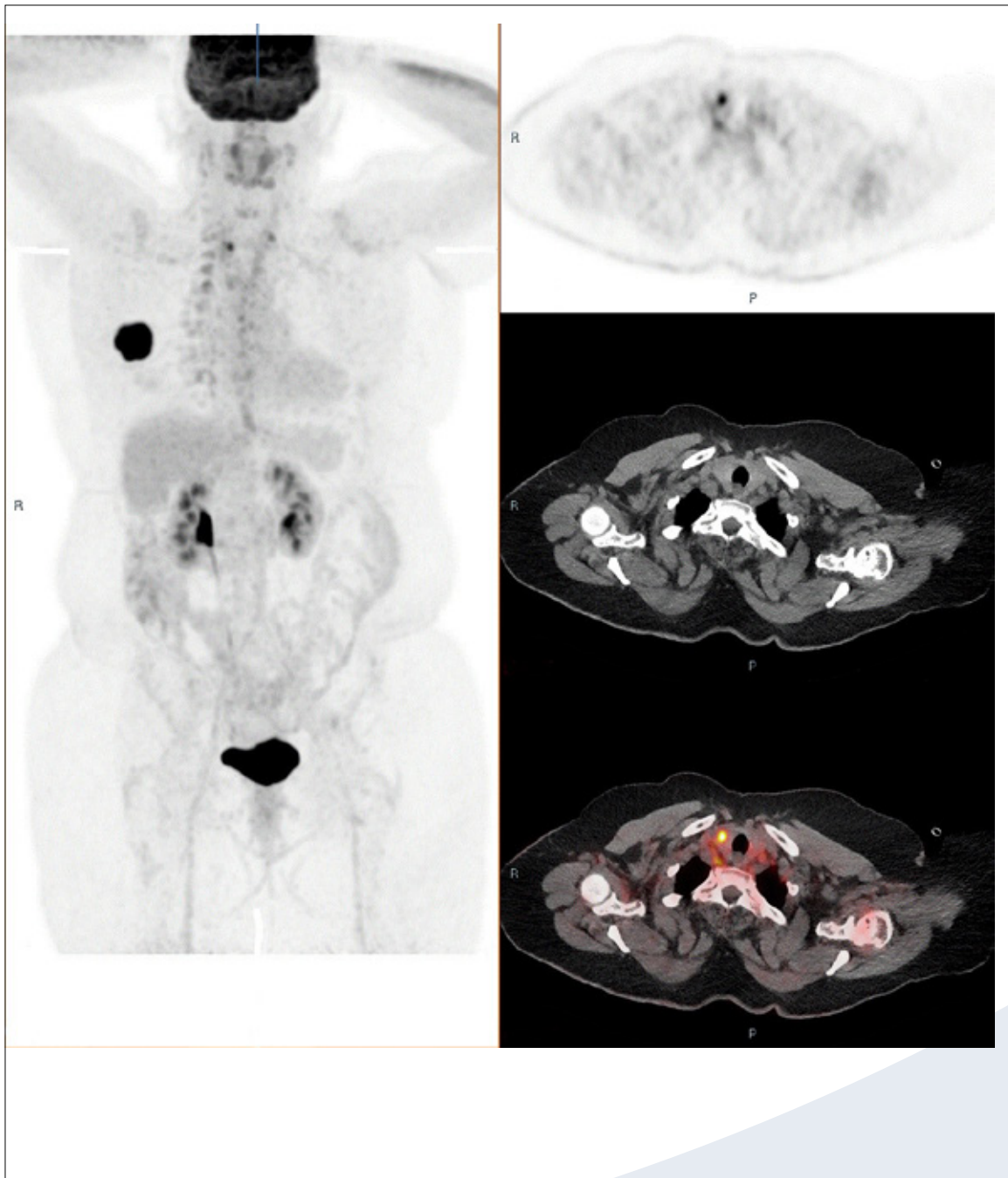


Figure 3. Example patient case with an encountered incidental finding. [^{18}F]FDG PET/CT showed, in addition to the breast tumour without lymph node or distant metastasis, a suspected thyroid lesion. This lesion appeared to be a follicular adenoma after an inconclusive biopsy and later diagnostic hemithyroidectomy.

with cT3-4 tumours. Inference from this logistic regression analysis suggests that lymph node involvement confers a higher risk of additional regional and distant metastases than increasing tumour volume, consistent with results of earlier studies (4,5). Also, most patients presenting with a large cT3 of cT4 tumour will be planned for mastectomy irrespective of the [^{18}F]FDG PET/CT outcome. Therefore, in these patients upgrading of the treatment plan to more extensive local treatment after the [^{18}F]FDG PET/CT scan is less likely than in patients with a smaller tumour. Incidental findings are inevitable with additional imaging in patient populations. This becomes especially relevant with low-value investigations regarding a certain purpose, as evaluated in this study. A total of 99 incidental findings occurred in the executed [^{18}F]FDG PET/CT scans. These findings led, in the observed period, to the execution of 161 additional investigations, which did not result in a significant delay in initiation of NST. Of the incidental findings, four were proven malignant, and treatment strategy regarding the breast cancer was altered in three patients. The median lead time to the performance of an [^{18}F]FDG PET/CT of three workdays did not differ from the lead time of an MRI in this study. However, logistics may vary significantly among hospitals, affecting the delay in initiating treatment following the [^{18}F]FDG PET/CT. In this study, roughly half of the inclusion period was during the COVID pandemic. In this time, regular care was scaled down and more room was made for urgent oncological investigations. Now regular care is back, facilitating extra diagnostics within three workdays will be much more challenging. When assessing the utility of [^{18}F]FDG PET/CT in initial staging of breast cancer patients eligible for NST,

statistical significance needs to be related to clinical relevance. Even in the most favourable circumstances, some findings will always be missed if not everyone is screened. This also applies to stage I-II breast cancer as confirmed in the results of this study. The consideration that must be made is what is considered acceptable to miss and which under- and overtreatment is allowable. Our results indicate that [^{18}F]FDG PET/CT certainly should be performed in case of multicentricity of the tumour and cN+ status. Furthermore, although no significant effect of cT status is found in these results, the effect of this described in other studies cannot be rejected entirely either (4,5). In context of individualized patient care and cost-effectiveness, it may be worth contemplating omitting [^{18}F]FDG PET/CT diagnostics in non-multicentric cT1-2N0 breast cancer, which covers over one-third of the NST population. The present study is not without limitations. First, cN status was often simply notated as cN+ without subdivision into cN1-3 status, leading to potential ambiguity in categorization. Criteria used for cN2a status was explicitly mentioning of retropectoral positioning, connected or confluent lymph nodes, six or more suspected axillary lymph nodes, and when a modified radical mastectomy or lymphadenectomy was performed. Furthermore, the sample size was not large enough for assessment of rare characteristics such as other histological types of carcinomas, for example metaplastic carcinoma. Moreover, there is a presumed limited value of the [^{18}F]FDG PET/CT scan in ILC tumours due to reduced FDG-avidity (20). Given the insufficient numbers of ILC tumours in this study, no firm recommendation can be made about the value of [^{18}F]FDG PET/CT for these tumours. Lastly, due to the retrospective cohort design of our study, data gathering was limited to specific time frames, impacting the

long-term accuracy of the collected data. Therefore, it is not possible to draw conclusions about the impact of [^{18}F]FDG PET/CT performance on long-term oncological outcomes, cosmetic outcomes due to more limited surgery, or the modification of radiotherapy fields.

Conclusions

[^{18}F]FDG PET/CT in the work-up to NST led to alterations in staging in 16.1% and alterations in treatment strategy in 19.3% of breast cancer cases. Evident risk factors for these alterations include multicentricity of the tumour and a cN+ status, irrespective of the stage or histologic subtype of the breast cancer. We recommend an [^{18}F]FDG PET/CT before NST only in patients with a multicentric tumour, cT3-4, or cN+ breast cancer, irrespective of the tumour subtype.

Ethics

This is an observational study. The Medical Ethics Review Committee (METC) Brabant issued a non-MWO Declaration on April 15th, 2024; METC nr NW2024-28.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Funding

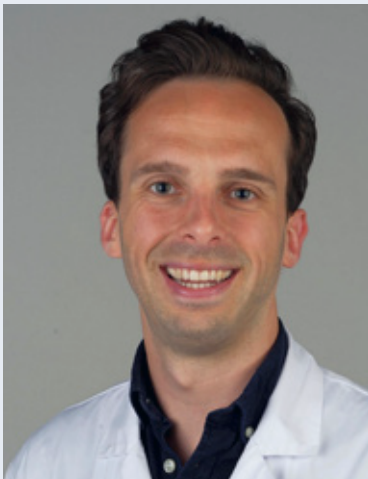
This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. ♦

References

1. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-85.
2. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant

- systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94
3. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290-303
 4. Koscielny S, Tubiana M, Lê MG, et al. Breast cancer: relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer.* 1984;49(6):709-15
 5. Rosa Mendoza ES, Moreno E, Caguioa PB. Predictors of early distant metastasis in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(4):645-52
 6. Mahner S, Schirrmacher S, Brenner W, et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(7):1249-54
 7. Riegger C, Herrmann J, Nagarajah J, et al. Whole-body FDG PET/CT is more accurate than conventional imaging for staging primary breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(5):852-63
 8. Hwang SO, Lee SW, Kim HJ, et al. The Comparative Study of Ultrasonography, Contrast-Enhanced MRI, and (18)F-FDG PET/CT for Detecting Axillary Lymph Node Metastasis in T1 Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2013;16(3):315-21
 9. An YS, Lee DH, Yoon JK, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, ultrasonography and MRI. Detection of axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Nuklearmedizin.* 2014;53(3):89-94
 10. Groheux D, Hindié E, Delord M, et al. Prognostic impact of (18)FDG-PET-CT findings in clinical stage III and IIB breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(24):1879-87
 11. Caresia Aroztegui AP, García Vicente AM, Alvarez Ruiz S, et al. 18F-FDG PET/CT in breast cancer: Evidence-based recommendations in initial staging. *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317728285
 12. Yazarbas U, Avci NC, Yeniay L, Argon AM. The value of 18F-FDG PET/CT imaging in breast cancer staging. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(1):72-9
 13. Groheux D, Hindie E. Breast cancer: initial workup and staging with FDG PET/CT. *Clin Transl Imaging.* 2021;9(3):221-31
 14. Jeong YJ, Kang DY, Yoon HJ, Son HJ. Additional value of F-18 FDG PET/CT for initial staging in breast cancer with clinically negative axillary nodes. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(1):137-42
 15. Arnaout A, Varela NP, Allarakhia M, et al. Baseline staging imaging for distant metastasis in women with stages I, II, and III breast cancer. *Curr Oncol.* 2020;27(2):e123-45
 16. Han S, Choi JY. Impact of 18F-FDG PET, PET/CT, and PET/MRI on Staging and Management as an Initial Staging Modality in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2021;46(4):271-82
 17. Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med.* 2005;46(5):752-7
 18. Even-Sapir E, Lerman H, Gutman M, et al. The presentation of malignant tumours and pre-malignant lesions incidentally found on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(5):541-52
 19. Nathanson SD, Kwon D, Kapke A, Alford SH, Chitale D. The role of lymph node metastasis in the systemic dissemination of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3396-405
 20. Groheux D, Giacchetti S, Moretti JL, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(3):426-35

New developments in sentinel lymph node biopsy for early-stage oral cancer



R. Mahieu, MD, PhD

April 3, 2025
Universiteit Utrecht

Promotor:
Prof. R. de Bree, MD, PhD

Co-promotor:
B. de Keizer, MD, PhD

Introductie

Jaarlijks krijgen ongeveer duizend mensen in Nederland de diagnose mondholtecarcinoom (1). De aanwezigheid van lymfekliermetastasen in de hals is bepalend voor zowel de behandeling als de prognose. Daarom wordt uitgebreide diagnostiek verricht om lymfekliermetastasen op te sporen, waaronder lichamelijk onderzoek, echogeleide punctie, CT, MRI en/of [¹⁸F]FDG-PET/CT. De sensitiviteit van deze technieken is echter beperkt, wat blijkt uit het feit dat 20-30% van de patiënten ondanks een negatieve uitslag toch occulte (verborgen) lymfekliermetastasen heeft (klinisch negatieve hals; cN0) (2).

De optimale behandeling van patiënten met een cN0 vroeg-stadium mondholtecarcinoom blijft onderwerp van discussie. Enerzijds kunnen de lymfeklieren in de hals uit voorzorg operatief worden verwijderd (electieve halsklierdissectie), waarbij 70-80% van de patiënten onnodig deze omvangrijke operatie ondergaat. Anderzijds kan worden afgezien van profylactische chirurgie en alleen worden ingegrepen bij het optreden van klinisch manifeste metastasen. Deze uitgestelde behandeling gaat echter vaak gepaard met meer morbiditeit en een slechtere prognose (3).

Sinds 2007 wordt in Nederland de schildwachtklierprocedure toegepast bij patiënten met een cN0 vroeg-stadium mondholtecarcinoom. Recente gerandomiseerde studies tonen aan dat deze procedure oncologisch niet inferieur is aan een electieve halsklierdissectie (4,5). Dankzij het minder invasieve karakter en het vermogen om individuele metastaseringspatronen te detecteren, is de procedure inmiddels standaardzorg in bijna alle Nederlandse hoofd-halskankercentra.

Conventionele procedure

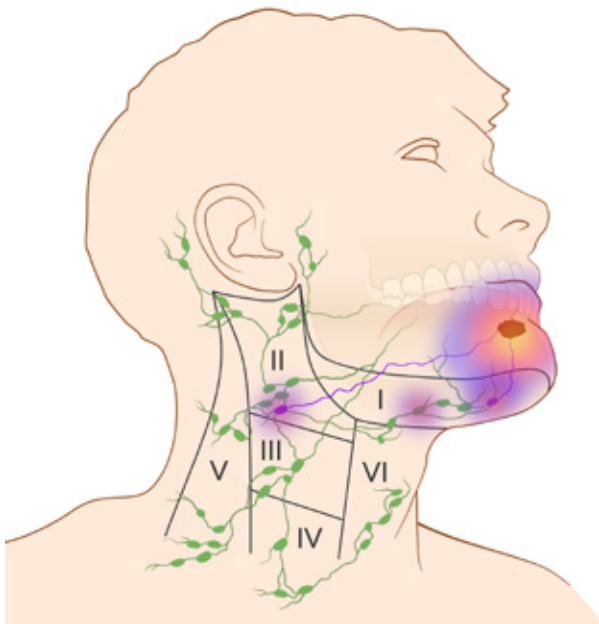
De introductie van de schildwachtklierprocedure maakte het mogelijk retrospectief uitkomsten te vergelijken met de electieve halsklierdissectie. In een cohort van 816 patiënten met een lateraal mondholtecarcinoom zonder betrokkenheid van de middenlijn, had 3,7% lymfekliermetastasen in de contralaterale hals. Waar de schildwachtklierprocedure het lymfatische systeem volgt en zo eventuele schildwachtklieren

in de contralaterale hals kan detecteren, moet bij een electieve halsklierdissectie op basis van tumorkarakteristieken worden ingeschat of de contralaterale hals ook geopereerd moet worden. Patiënten die een electieve (meestal unilaterale) halsklierdissectie ondergingen (n=365) hadden dan ook een hoger risico op het ontwikkelen van een regionaal recidief in de contralaterale hals vergeleken met patiënten die werden behandeld met behulp van de schildwachtklierprocedure (n=451, HR=2,922; p=0,030). De prognose van patiënten met een regionaal recidief in de contralaterale hals was slechter dan die van patiënten bij wie de metastasen daar vroegtijdig werden opgespoord en behandeld.

Een nadeel van de huidige schildwachtklierprocedure is de tijdsintensieve lymfoscintigrafie. Analyse van beelden van 77 patiënten liet zien dat de vroege dynamische serie kon worden verkort van 30 naar 10 minuten en dat de late statische opname slechts bij een selecte groep patiënten meerwaarde had. Hierdoor werd de totale beeldvormingsduur verkort van 92 naar 58,5 minuten, zonder verlies van diagnostische accuratesse.

Nieuwe tracers en beeldvormingstechnieken

Een belangrijke beperking van de schildwachtklierprocedure doet zich voor wanneer schildwachtklieren zich dicht bij de injectieplaats bevinden. Door de lage resolutie van de gammacamera wordt de traceractiviteit in de injectieplaats dominant, waardoor nabijgelegen schildwachtklieren niet zichtbaar zijn: het 'shine-through fenomeen'



Figuur 1. Schematische weergave van shine-through fenomeen. Cervicale lymfeklierlevels (level I-VI) zoals vastgesteld door de American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery.

(figuur 1). Dit komt vooral voor bij mondbodemtumoren en leidt tot fout-negatieve uitslagen. Hierdoor blijven occulte metastasen onopgemerkt en onbehandeld in 5-6% van de cN0 vroeg-stadium mondholtcarcinomen, met een uitgebreidere behandeling en slechtere prognose als gevolg. Daarnaast is het onderscheid tussen echte schildwachtklieren en hogere echelonklieren met conventionele lymfoscintigrafie (inclusief SPECT/CT) lastig. Dit kan leiden tot onnodige verwijdering van lymfeklieren en een verhoogd risico op complicaties. Omgekeerd kan het onterecht beschouwen van echte schildwachtklieren als hogere echelonklieren resulteren in fout-negatieve uitslagen.

In dit proefschrift zijn diverse innovaties onderzocht ter verbetering van de nauwkeurigheid van de schildwachtklierprocedure, met als doel de prognose en kwaliteit van leven voor patiënten met een cN0

vroeg-stadium mondholtcarcinoom te bevorderen. Bij 53 patiënten werd tijdens de operatie gebruikgemaakt van een handheld gammacamera (Crystal Cam®) om schildwachtklieren nauwkeuriger te lokaliseren. Dit leidde tot het verwijderen van 16 extra schildwachtklieren, waarvan 4 metastasen bevatten. In twee gevallen werd zo een fout-negatief resultaat voorkomen. Geblindeerd voor lymfoscintigrafie kon 91% van de schildwachtklieren worden geïdentificeerd met deze handheld gammacamera; de niet-gedeteteerde schildwachtklieren bevonden zich voornamelijk dicht bij de injectieplaats.

De introductie van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept, een nieuwe radiotracer, gaf hoge verwachtingen omwille van zijn veronderstelde vlotte klaring vanuit de injectieplaats en snelle opname alsmede de hoge retentie in schildwachtklieren. Dit leidde tot de hypothese dat [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept

het 'shine-through fenomeen' zou inperken en de detectiegraad van schildwachtklieren zou bevorderen.

In een vergelijkend onderzoek tussen de standaard radiotracer ([^{99m}Tc]Tc-nanocolloïd) en [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept bleek [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept echter niet superieur. Er was geen verschil tussen beide radiotracers in het gemiddeld aantal gedetecteerde schildwachtklieren en hogere echelonklieren, noch in de opname van de radiotracer in de schildwachtklieren ten opzichte van de injectieplaats (injectieplaats tot schildwachtklier ratio). Wegens de aanzienlijk hogere kosten kon het gebruik van [^{99m}Tc]Tc-tilmanocept niet worden aanbevolen.

MR lymfografie met peritumoraal geïnjecteerd gadobutrol werd vervolgens onderzocht bij 10 patiënten met een cN0 vroeg-stadium mondholtcarcinoom. Slechts 59% van de schildwachtklieren die gedetecteerd waren met conventionele lymfoscintigrafie kon worden geïdentificeerd met MR lymfografie en slechts 43% van de schildwachtklieren met metastasen. Deze teleurstellende resultaten waren te wijten aan het snelle lymfatische transport en gebrek aan retentie van gadobutrol in de schildwachtklieren.

CT lymfografie met Lipidiol® zou de problemen rondom het snelle lymfatische transport en marginale retentie in de schildwachtklieren oplossen, omwille van de hogere viscositeit van Lipidiol® ten opzichte van gadobutrol. Slechts 33% van de schildwachtklieren die gedetecteerd waren met lymfoscintigrafie konden ook worden geïdentificeerd met CT lymfografie ten gevolge van de marginale drainage van Lipidiol®. CT lymfografie met Lipidiol® kon zelfs geen enkele schildwachtklier identificeren in 40% van de patiënten. Beiden technieken (MR lymfografie en CT lymfografie) bleken in hun

huidige vorm onbetrouwbare alternatieven te zijn voor de schildwachtklierprocedure.

PET/CT lymfoscintigrafie met [^{89}Zr]Zr-nanocolloïd leverde in 2013 al indrukwekkende beelden op (7). De intra-operatieve lokalisatie van de schildwachtklieren met een handheld high-energy gammaprobe (PET-probe) bleek echter beperkt door de grootte en het zwakke signaal van de PET-probe (8). Door gebruik te maken van [^{68}Ga]Ga-tilmanocept, met een korte halfwaardetijd (68 minuten), kan hoogwaardige PET/CT beeldvorming plaatsvinden vóór de operatie, zonder interferentie bij intra-operatieve lokalisatie van schildwachtklieren met een conventionele gammaprobe als simultaan een $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -gelabelde tracer is toegediend.

In een studie met 10 patiënten met een cN0 vroeg-stadium

mondholtecarcinoom werden met [^{68}Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie meer schildwachtklieren opgespoord, waaronder vier dicht bij de injectieplaats die met [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-tilmanocept lymfoscintigrafie niet zichtbaar waren. In één geval voorkwam dit een fout-negatieve uitslag (figuur 2). Bovendien werden bij 80% van de patiënten drainerende lymfebanen gevisualiseerd, tegenover slechts 20% bij [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-tilmanocept lymfoscintigrafie. In totaal kon 91% van de met PET/CT geïdentificeerde schildwachtklieren peroperatief worden gelokaliseerd met een conventionele gammaprobe.

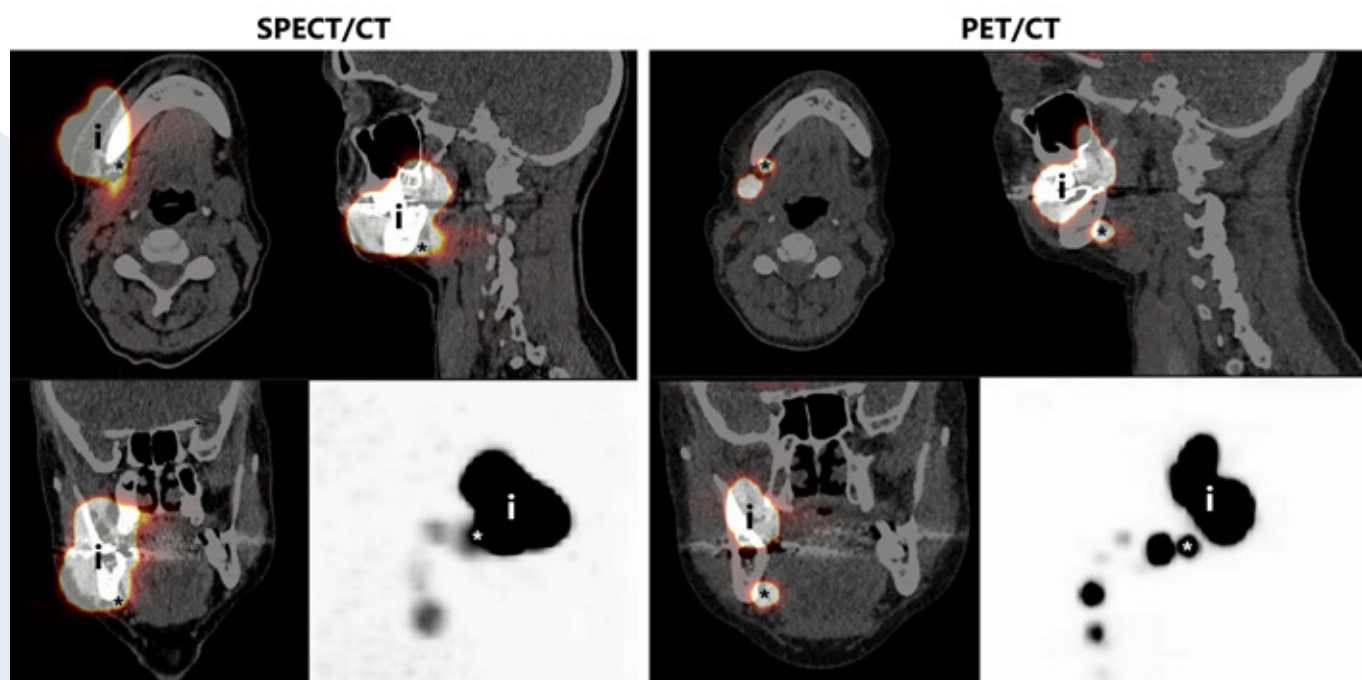
Conclusie

Hoewel de schildwachtklierprocedure momenteel wordt beperkt door de matige resolutie en het shine-through fenomeen, tonen nieuwe technologische ontwikkelingen

veelbelovende vooruitgang. [^{68}Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie biedt snelle beeldvorming met hoge resolutie, waardoor de detectie van schildwachtklieren aanzienlijk verbetert. Deze techniek heeft het potentieel om de nieuwe standaard te worden bij vroeg-stadium mondholtecarcinomen en is mogelijk ook toepasbaar bij andere tumortypen zoals parotis- en schildklierkanker. ♦

Referenties

1. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Incidentie hoofd-hals kanker. Beschikbaar via: <https://iknl.nl/kankersoorten/hoofd-halskanker/registratie/incidentie> [Geraadpleegd op 29 januari 2025]
2. de Bree R, Takes RP, Castelijns JA, et al. Advances in diagnostic modalities to detect occult lymph node metastases in head and neck squamous cell carcinoma.



Figuur 2. Vergelijking tussen [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-tilmanocept lymfoscintigrafie en [^{68}Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie in een patiënt met een cT2N0 mucosaal wangcarcinoom (i = injectieplaats). De schildwachtklier in level Ib (*) die met [^{68}Ga]Ga-tilmanocept PET/CT lymfoscintigrafie werd geïdentificeerd, kon niet worden gedetecteerd op SPECT/CT vanwege het 'shine-through fenomeen'. Toestemming voor publicatie van deze beelden is verkregen van patiënt.

- Head Neck. 2015;37(12):1829-39; doi:10.1002/hed.23814
3. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(6):521-9; doi:10.1056/NEJMoa1506007
 4. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4010-8; doi:10.1200/JCO.20.01661
 5. Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, et al. Neck dissections based on sentinel lymph node navigation versus elective neck dissections in early oral cancers: a randomized, multicenter, and noninferiority trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(18):2025-36; doi:10.1200/JCO.20.03637
 6. den Toom IJ, Boeve K, Lobeek D, et al. Elective neck dissection or sentinel lymph node biopsy in early stage oral cavity cancer patients: the Dutch experience. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1783; doi:10.3390/cancers12071783
 7. Heuveling DA, van Schie A, Vugts DJ, et al. Pilot study on the feasibility of PET/CT lymphoscintigraphy with ⁸⁹Zr-nanocolloidal albumin for sentinel node identification in oral cancer patients. *J Nucl Med*. 2013;54(4):585-9; doi:10.2967/jnumed.112.115188
 8. Heuveling DA, Karagozoglu KH, Van Lingen A, et al. Feasibility of intraoperative detection of sentinel lymph nodes with ⁸⁹-zirconium-labelled nanocolloidal albumin PET-CT and a handheld high-energy gamma probe. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):15; doi:10.1186/s13550-018-0368-6

Nieuwsbrief HOVON Imaging Werkgroep

Introductie

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

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

De nucleair geneeskundigen binnen

deze werkgroep zijn tevens lid van de themagroep hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG), en zijn via de Commissie Kwaliteitsbevordering van de NVNG betrokken bij het ontwikkelen en goedkeuren van hematologische richtlijnen.

De HOVON imaging werkgroep wil 2x per jaar een nieuwsbrief brengen met informatie over nieuwe richtlijnen, scanprotocollen, EARL, lopende studies en interessante artikelen, nascholingen en congressen. Het doel van de nieuwsbrief is het up-to-date brengen van collega's in de beeldvorming met betrekking tot de hematologie.

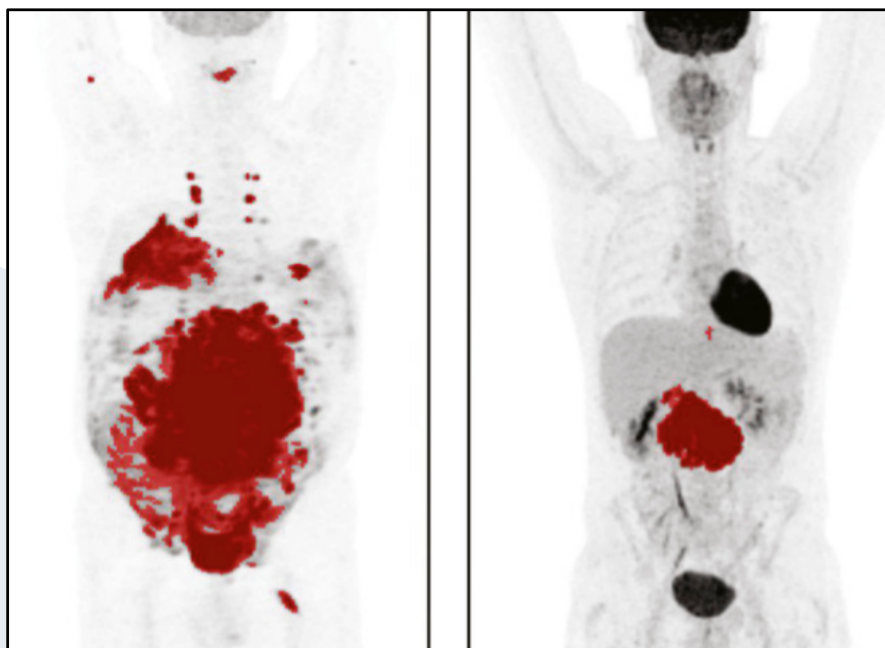
Nieuws

Metabool tumor volume

De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar de waarde van kwantitatieve informatie in PET/CT scans binnen lopende radiomics projecten (zie ook www.petralymphoma.org).

Hieruit is gebleken dat het Metabool Tumor Volume (MTV) een belangrijke prognostische marker is in verschillende lymfoom subtypes en een betere voorspeller dan de IPI score (International Prognostic Index), die in de huidige praktijk gebruikt wordt (1,2).

De vraag hoe het Metabool Tumor Volume bepaald moet worden (tumor delinatie) en hoe de interobserver variatie zo beperkt mogelijk kan



Voorbeelden van tumordelineatie bij staging PET/CT bij DLBCL.

zijn, is beschreven in een recent gepubliceerd artikel (3). De segmentatie methode gebaseerd op de SUV4 bleek zeer reproduceerbaar, zowel voor diffuus grootcellig B-cel lymfoom als voor folliculair lymfoom (DLBCL) en voor Hodgkin lymfoom.

Implementatie van MTV in de dagelijkse praktijk vereist een snelle, betrouwbare en eenvoudige segmentatie workflow. Op dit moment is het met de meeste software applicaties die gebruikt worden in de dagelijkse praktijk van de nucleaire geneeskunde al mogelijk MTV bepalingen te doen door middel van semi-automatische segmentatie. Binnen de HOVON IW werd een kleine studie opgezet om te beoordelen of implementatie van MTV in de kliniek met de huidige methoden uitvoerbaar is en of de resultaten van de verschillende vendors reproduceerbaar zijn. Hiertoe werd het MTV van vijf baseline PET/CT-scans van DLBCL patiënten bepaald. De scans werden beoordeeld door tien nucleair geneeskundigen in verschillende centra die gebruik maakten van acht verschillende commerciële software platforms. De verkregen MTV's werden vergeleken met de referentiewaarden en ook de tijdsduur werd gerapporteerd. Uit de resultaten bleek dat het MTV met redelijke accuratesse verkregen kan

worden, maar dat de tijdsinvestering per scan ver uiteen kan lopen, afhankelijk van ervaring en gebruikte software platform (4). De studie geeft aan dat er noodzaak is om de MTV segmentatie workflows te verbeteren, waarbij samenwerking tussen gebruikers en vendors een vereiste is. Gesprekken hierover zijn gaande.

Op deze manier hopen we de waardevolle kwantitatieve informatie over het biologisch karakter van de ziekte (zoals MTV) in te kunnen zetten bij risico classificatie en behandeling van lymfoom patiënten.

Richtlijnen

De hematologische richtlijnen zijn o.a. te vinden op de website www.hematologienederland.nl van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Recent zijn er geen nieuwe hematologische richtlijnen uitgekomen.

Congressen

- International workshop on PET in lymphoma and myeloma (PILM 2025) 12-13 september 2025, Menton (Frankrijk)
- International conference on malignant lymphoma (18-ICML) 17-21 juni 2025, Lugano (Zwitserland) ♦

Referenties

1. Mikhaeel NG, Heymans MW, Eertink JJ, et al. Proposed new dynamic prognostic index for diffuse large B-cell lymphoma: international metabolic prognostic index. *J Clin Oncol*. 2022;40:2352-60
2. Eertink JJ, Zwezerijnen GJC, Heymans MW, et al. Baseline PET radiomics outperforms the IPI risk score for prediction of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141:3055-64
3. Boellaard R, Buvat I, Nioche C, et al. International Benchmark for Total Metabolic Tumor Volume Measurement in Baseline 18F-FDG PET/CT of Lymphoma Patients: A Milestone Toward Clinical Implementation. *J Nucl Med*. 2024; 65:1343-8
4. Boellaard R, Zwezerijnen GJC, Buvat I, et al. Measuring Total Metabolic Tumor Volume from 18F-FDG PET: A Reality Check. *J Nucl Med*. 2025;66(5):802-5

Deventer ziekenhuis

Filiz Celik, nucleair geneeskundige
Jeroen Manders, nucleair geneeskundige



Luchtfoto Deventer ziekenhuis

Het Deventer ziekenhuis is een middelgroot STZ-ziekenhuis. Het ziekenhuis telt ruim 350 bedden en is het grootste gebouw van Deventer met een oppervlakte van 55.000m². Het verzorgingsgebied van het ziekenhuis bestrijkt de regio Salland. Er werken 2500 medewerkers. Het ziekenhuis is ontstaan uit een fusie van het voormalige Sint Jozef Ziekenhuis en St. Geertruiden, destijds gehuisvest op twee lokaties in Deventer.

In 1968 zet klinisch chemicus C.J. Muller, destijds hoofd van klinische chemie in het Sint Jozef Ziekenhuis, de eerste stappen richting de oprichting van de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Samen met internist P. van Noord voert hij de eerste experimenten uit met radioactieve

stoffen.

In 1969 schaft het ziekenhuis een lineaire scanner aan voor schildklieronderzoek, waarmee het Sint Jozef Ziekenhuis het tweede niet-academische ziekenhuis in Nederland wordt met een afdeling Nucleaire Geneeskunde. Na de pensionering van P. van Noord in 1975 volgt internist H. Hazenberg hem op. Hazenberg, die al tijdens zijn opleiding en promotie betrokken was bij Nucleaire Geneeskunde, volgt een aanvullende opleiding bij prof. M.G. Woldring van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

In 1974, vlak voor P. van Noord met pensioen gaat, wordt de eerste gammacamera aangeschaft, een enkelkopscamera van Siemens. Later

volgen een tweede camera in 1977 en een automatisch onderzoeksbed in 1978. Na het vertrek van Muller in 1991 wordt ziekenhuisapotheker B. Ploeger vergunninghouder en sluit klinisch fysicus A. van 't Riet zich aan bij de afdeling.

In 1997 wordt de inmiddels verouderde gammacamera vervangen door een dubbelkopscamera van Sopha Medical. Deze nieuwe technologie maakt het mogelijk om SPECT-beelden te maken, wat vooral de ontwikkeling van nucleaire cardiologie versnelt.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde, vanaf 1973 gehuisvest in de kelder van het Sint Jozef Ziekenhuis, voldoet jarenlang aan de toen geldende

normen. Naarmate regelgeving verandert, ontstaat echter een dreiging voor het voortbestaan van het laboratorium. De fusie van het Sint Jozef en het Sint Geertruiden in 1980 bemoeilijkt dit proces verder, omdat de directie vanaf dat moment geen investeringen meer doet in het Sint Jozef en de afdeling Nucleaire Geneeskunde dreigt opgeheven te worden.

De medische staf benadrukt echter het cruciale belang van Nucleaire Geneeskunde binnen de Deventer Ziekenhuizen. Vooral vanwege de essentiële bijdrage aan diagnostiek en behandeling op het gebied van cardiologie, orthopedie, endocrinologie en oncologie. Na jarenlange onenigheid kwam de directie uiteindelijk tot inzicht en werden plannen gemaakt om de afdeling te verplaatsen naar de fietsenkelder van het St. Geertruiden. Dankzij de betonconstructie was er voldoende stralingsafscherming. Ziekenhuisapotheker Ploeger was verantwoordelijk voor de algemene indeling en het hotlab, terwijl klinisch fysicus Van 't Riet zorgde voor stralingsveiligheid en een vergunningwijziging. In 2002 werd de verhuizing succesvol afgerond.

Rond deze periode beginnen de eerste stappen in de samenwerking met Radiologie. Karin Hertgers-van Zuuk heeft een belangrijke bijdrage geleverd aan deze samenwerking tussen Radiologie en Nucleaire Geneeskunde. Ze is de eerste gediplomeerde MBRT-laborante in het Deventer Ziekenhuis en speelt een centrale rol in de opleiding van leerlingen in beide vakgebieden. Dit resulteert in meerdere gediplomeerde laboranten en leerlingen die een duale opleiding volgen.

Internist Hazenberg kiest ervoor zich vanaf 2004 meer te richten op gastro-enterologie en draagt zijn taken in

Nucleaire Geneeskunde over aan Jeroen Manders. Hierdoor ontstaat er een verdere optimalisatie en groei van onderzoeken, resulterend in groei van verrichtingen en personeel. De verouderde enkelkopscamera wordt in 2005 vervangen door een moderne enkelkops camera van General Electric en in 2006 wordt de Sopha dubbelkops vervangen door een GE Millennium Hawkeye.

In 2008 verhuist het Deventer Ziekenhuis naar een nieuwe locatie. Dit brengt de afdeling fysiek naast de Radiologie. Het geheel wordt vanaf dat moment het Centrum voor Radiologie en Nucleaire Geneeskunde (CRN) genoemd. Er wordt een PET/CT camera aangeschaft, waarmee voor die tijd innovatieve onderzoeken mogelijk worden. Door de komst van de PET/CT wordt de samenwerking met Radiologie vanzelfsprekender. PET/CT scans worden gecombineerd met diagnostische CT na contrast. De

afdeling blijft groeien en in 2009 komt er ruimte voor een tweede nucleair geneeskundige. Filiz Celik komt de afdeling versterken. Dit resulteert in de jaren daarna in continue optimalisatie van onderzoeken en groei van aantal verrichtingen. In 2011 neemt senior MBRT-laborante Judith Baan de functie van Karin Hertgers-van Zuuk over.

In tien jaar tijd neemt de vraag naar diagnostiek flink toe. Het Centrum voor Radiologie en Nucleaire Geneeskunde groeit uit haar jasje. Daarnaast is op dat moment een groot deel van de apparatuur verouderd. Er wordt besloten tot nieuwbouw voor het Centrum voor Radiologie en Nucleaire Geneeskunde met hierin meegenomen het Borstcentrum, dat eerst gesitueerd was op de polikliniek Heelkunde. Er komt een doorgang van de SEH naar Radiologie, met name om de route naar de CT-scanners te optimaliseren. Er worden nieuwe werkplekken, een nieuwe



Op de afdeling hangt een verwijzing naar CJ Muller, die de eerste stappen zette voor de oprichting van de afdeling Nucleaire Geneeskunde.



Deel van het team MBB'ers, leerling MBRT, en beide nucleair geneeskundigen.

ontvangstruimte, vergaderkamers en een nieuwe MDO ruimte gecreëerd. Alle verouderde apparatuur wordt vervangen. Voor de Nucleaire Geneeskunde betekent dat, naast verbouwing van de ruimtes, ook vervanging van de enkelkops en dubbelkops camera door een snellere dubbelkops gammacamera. Tenslotte wordt er ook een nieuwe PET/CT aangeschaft. Vervanging van het camerapark gaat gepaard met vernieuwing van de software. Na een bouwperiode van een kleine twee jaar wordt op 1 juni 2020 het nieuwe Centrum voor Radiologie en Nucleaire Geneeskunde officieel geopend.

Anno 2025 werken er op de afdeling Nucleaire Geneeskunde 15 MBB'ers, waarvan 1 senior. Van de nucleaire MBB'ers werkt 70% uitsluitend op de afdeling Nucleaire Geneeskunde en 30% op zowel Radiologie als Nucleaire Geneeskunde.

Het team bestaat verder uit vijf secretariaatmedewerkers, een interieurverzorgster, een klinisch fysicus, een ziekenhuisapotheker en twee afdelingsmanagers. Via de Fontys Hogeschool Eindhoven volgen er vier studenten de duale opleiding MBRT op de afdeling CRN, waarbij zij opgeleid worden in beide werkvelden. Jaarlijks biedt CRN aan twee voltijds MBRT-studenten van de Hanze Hogeschool Groningen een 20-weekse stage aan. Ook andere geïnteresseerden, zoals bijvoorbeeld apothekers in opleiding, technisch geneeskundigen en coassistenten krijgen de kans om kennis te maken met Nucleaire Geneeskunde.

Toekomstperspectief

Beide nucleair geneeskundigen zijn en blijven actief in diverse commissies en werkgroepen binnen en buiten het ziekenhuis. De afdeling Nucleaire Geneeskunde

richt zich op voortdurende verbetering en innovatie. Nieuwe ontwikkelingen in diagnostiek en therapie worden op de voet gevolgd. Innovatie, opleiden, uitbreiding en optimalisatie van diagnostiek en radionuclidentherapieën, en de samenwerking met andere disciplines blijven belangrijke pijlers. Het arsenaal van radionuclidentherapieën wordt in 2013 uitgebreid met radium-223, vanaf 2021 wordt PSMA PET/CT diagnostiek toegevoegd. In 2024 is de KARL aangeschaft, zodat makkelijker ingesprongen kan worden op nieuwe ontwikkelingen in PET radiofarmaca. Op dit moment worden voorbereidingen getroffen om lutetium-177 PSMA aan het radionucliden arsenaal toe te voegen. Daarnaast richt de vakgroep zich ook op samenwerking met vakgroepen in omliggende ziekenhuizen, zoals de Isala klinieken. ♦



professioneel begeleiden.nl

Meer dan
6.000 artikelen
uit 13 vakbladen
online

Kennis als
kern
van verbinding

Meer dan
300 thema's

34 organisaties
met
IP toegang

- Tijdschrift voor Coaching
- LoopbaanVisie
- TVOO
- Tijdschrift Positieve Psychologie
- PsychoSociaal digitaal
- De Nieuwe Meso
- Examens
- ZKM Magazine
- TA Magazine
- Ifilosofie
- Tijdschrift voor begeleidingskunde
- Vakblad Toegepaste Psychologie
- De Binnenkant, Organisatieadvies & Ontwikkeling

12
beroeps-
verenigingen
aangesloten

Ruim
63.000
unieke
gebruikers



Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 2, 17 juni 2025



UITGEVERIJ
KLOOSTERHOF

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

Hoofredacteur

dr. B.F. Bulten
b.bulten@eskbwinterswijk.nl
dr. J.M.H. de Klerk
johndeklerk@gmail.com

Redactie

drs. B. Bosveld (eindredactie)
drs. J. Emmering
dr. D. Henssen
prof. dr. S. Heskamp
MA. K. Poelma - Tap
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
dr. M. Pool
drs. G.N. Stormezand
drs. D.N.J. Wyndaele

*Interviews vallen onder
verantwoordelijkheid van
de redactie*

Bureau redactie

drs. Anuska Muijres
T: 0475 597152
E: anuska@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof Neer B.V.
acquisitie services - uitgeverij
Eric Vullers
T: 0475 597151
E: eric@kloosterhof.nl

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Annemieke Peeters

Open Access

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

Verschijningsdata, jaargang 47

Nummer 3: 23 september 2025
Nummer 4: 23 december 2025

Aanleveren kopij, jaargang 47

Nummer 3: 1 augustus 2025
Nummer 4: 1 november 2025

Aanleveren kopij, jaargang 48

Nummer 1: 1 februari 2026
Nummer 2: 1 mei 2026

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 20-7-1974 (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.

Adviesraad

prof. dr. R.J. Bennink
prof. dr. B.N.M. van Berckel
prof. dr. R. Boellaard
prof. dr. J. Booi
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

Cursus- en congresagenda

2025

18th ICML - International conference on malignant lymphoma

17 - 21 June, 2025, Lugano, Zwitserland, <https://www.icml.ch/icml/congresses/18-icml/General-information.html>

SNMMI 2025 Annual Meeting

21 - 24 June, 2025, New Orleans, USA, <https://snmmi.org/AM>

PILM 2025 - International workshop on PET in lymphoma and myeloma

12 - 13 September 2025, Menton, Frankrijk, <https://www.lymphomamet.com/>

ICIS 2025 - 24th International Cancer Imaging Society Meeting

24 - 26 September, 2025, The Hague Conference Centre, The Hague, The Netherlands
https://www.icimatingsociety.org.uk/index.cfm?task=annual_meeting

EANM 2025 - 38th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

4 - 8 October, 2025, Barcelona, Spain, <https://eanm.org/congress-scientific-events/eanm25/>

2026

WFNMB 2026 - 14th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

13 - 16 February, 2026, Cartagena de Indias, Colombia, <https://wfnmb2026.com/en/welcome/>