



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Recente ontwikkelingen in medische stralingstoepassingen**

Update ioniserende straling 2018/2019

RIVM Rapport 2019-0129

L.H.A. Boudewijns | I.R. de Waard





Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Recente ontwikkelingen in medische stralingstoepassingen**

Update ioniserende straling 2018/2019

RIVM Rapport 2019-0129

## Colofon

© RIVM 2019

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2019-0129

L.H.A. Boudewijns (auteur), RIVM  
I.R. de Waard (auteur), RIVM

Contact:  
Ischa de Waard  
RIVM  
ischa.de.waard@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS) in het kader van het programma beleidsondersteunend onderzoek (M/390112/19/OB)

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

## Publiekssamenvatting

### **Recente ontwikkelingen in medische stralingstoepassingen**

Update ioniserende straling 2018/2019

Het RIVM heeft een overzicht gemaakt van welke nieuwe ontwikkelingen gaande zijn bij medische technieken die ioniserende straling gebruiken. Deze technieken worden gebruikt om diagnoses te stellen of ziekten te behandelen. De meeste ontwikkelingen richten zich erop om de hoeveelheid röntgenstraling te verminderen, of om preciezer te kunnen behandelen.

Voorbeelden van deze medische technieken zijn röntgenfoto's en CT-scans die beelden van de binnenkant van de mens maken om een diagnose te kunnen stellen. Radiotherapie en nucleaire therapie maken de behandeling van ziektes mogelijk.

Ziekten als kanker zijn met de nieuwe beeldvormende technieken beter te zien. Ook kunnen de nieuwe technieken de kwaliteit van de beelden verbeteren, waardoor minder röntgenstraling nodig is. Door nieuwe technieken in de radiotherapie kan bijvoorbeeld kanker nog preciezer worden behandeld. Het gezonde weefsel dat rond de tumor ligt, blijft daardoor zo veel mogelijk gespaard.

In 2018 en 2019 zijn in Groningen, Delft en Maastricht centra geopend waarin tumoren met een ander soort straling (protonen) worden behandeld. Deze behandeling heeft voordelen bij bijvoorbeeld sommige hersentumoren en oogtumoren. Ook hier blijft het gezonde weefsel zo veel mogelijk gespaard.

Bij nucleaire therapie wordt een radioactief medicijn in de bloedbaan gebracht dat kankercellen opspoot en ze gericht bestraalt. Voor de behandeling van prostaatkanker zijn grote ontwikkelingen gaande met de radioactieve stof Lutetium. Experts verwachten hier veel van.

Dit overzicht is een vervolg op een rapport uit 2014.

Kernwoorden: nieuwe technieken, straling, ioniserende, nucleaire, radiotherapie, diagnostiek



## Synopsis

### **Recent developments in medical radiation applications**

Ionising radiation update 2018/2019

RIVM has prepared an update of new current developments in medical technologies that make use of ionising radiation. These technologies are used for diagnosis and treatment of disorders and sicknesses. Most of these developments focus on reducing radiation exposure and on improving accurate diagnosis and treatment that is more effective.

Examples of medical techniques that use ionising radiation are x-ray radiography and computed tomography (CT), both used to image the interior of the human body. Radiotherapy and nuclear therapy make it possible to treat certain disorders.

Developments in imaging techniques make it possible to visualise disorders such as cancer more effectively. The quality of images improves, which in turn can reduce the radiation exposure for the patient. New technologies in the field of radiotherapy, for example, make it possible to improve the precision in cancer treatment. As a result, damage to the healthy tissue surrounding the tumour is reduced as much as possible.

In 2018 and 2019, therapy centres were opened in Groningen, Delft and Maastricht where a different form of radiotherapy is used which makes use of protons.

This type of treatment has advantages in some cases, for example in certain brain tumours and eye tumours. This treatment also reduces the amount of damage to the surrounding healthy tissue.

In the case of nuclear therapy, a radioactive medicine is injected into the bloodstream which then finds cancer cells and targets them with focused radiation. Major developments are currently foreseen in the treatment of prostate cancer using the radioactive substance Lutetium. Experts consider this a very promising approach.

This report is an update of research carried out in 2014.

Keywords: new technologies, radiation, ionising, nuclear, radiotherapy, diagnostics





## Inhoudsopgave

### **Samenvatting — 9**

#### **1 Introductie — 11**

- 1.1 Aanleiding — 11
- 1.2 Afbakening — 12
- 1.3 Doel — 12
- 1.4 Methode — 13
- 1.5 Leeswijzer — 13

#### **2 Radiodiagnostiek — 15**

- 2.1 Conventionele radiologie — 15
  - 2.1.1 Beeldbewerking en beeldkwaliteit — 15
  - 2.1.2 Dosismetingen — 18
  - 2.1.3 Tomosynthese — 18
  - 2.1.4 Veranderende toepassingen — 19
  - 2.1.5 Artificial Intelligence (Kunstmatige Intelligentie) — 19
- 2.2 Computer Tomografie (CT) — 20
  - 2.2.1 Beeldkwaliteit — 20
  - 2.2.2 Acquisitiemethoden — 21

#### **3 Nucleaire Geneeskunde — 25**

- 3.1 Diagnostiek — 32
- 3.2 Therapie met radionucliden — 33
  - 3.2.1 Behandeling met radioactieve microdeeltjes, microbrachytherapie — 33
  - 3.2.2 Radio-immunotherapie — 35

#### **4 Bestralingstherapieën — 39**

- 4.1 Radiotherapie — 40
- 4.2 Deeltjestherapie — 42
  - 4.2.1 Protonentherapie — 43
  - 4.2.2 Carbon ion therapy — 45

#### **5 Conclusies en aanbevelingen — 47**

#### **6 Dankwoord — 49**

#### **Bijlage 1: Zoekstrategie literatuur — 51**

#### **Bijlage 2: Nuclidentabel — 52**

#### **Afkortingenlijst — 61**

#### **Referenties — 63**



## Samenvatting

In de medische technologie doen zich steeds opnieuw ontwikkelingen voor op het gebied van toepassingen en apparatuur. Ook vinden verbeteringen plaats aan de al bestaande toepassingen en apparatuur. Dit geldt ook voor de ontwikkelingen in de medische beeldvorming en bestralingstechnieken. Dit rapport over deze actuele ontwikkelingen draagt bij aan het mogelijk bijsturen en ontwikkelen van beleid en vergunningen op deze nieuwe ontwikkelingen.

De grootse veranderingen ten opzichte van vijf jaar geleden vinden we in de behandelingen van kanker door ofwel therapie met radioactieve stoffen ofwel radiotherapie.

In de nucleaire geneeskunde is radio-immunotherapie in opkomst. De voorspelling is dat behandeling met lutetium een grote rol gaat spelen in de behandeling van prostaatkanker in Nederland. Ook radio-immunotherapie met radioactieve stoffen die alfa-deeltjes uitzenden is in opkomst. Het gebruik van microsferen wordt onder meer toegepast in combinatie met de radionucliden holmium-166 en yttrium-90. In de nucleaire diagnostiek is Positronemissietomografie in combinatie met Magnetic Resonance Imaging (PET/MR) in ontwikkeling. Onderzoek is gaande of nucliden kunnen worden gekoppeld aan een chemotherapeuticum om te kunnen beoordelen of deze therapie op de juiste plek in het lichaam komt. De opkomst van nieuwe therapieën met radionucliden kan betekenen dat nieuwe vergunningsaanvragen worden gedaan voor nucliden die tot op heden niet in Nederland worden gebruikt. Ook kan een nieuwe vergunningsaanvraag worden gedaan voor een al in Nederland gebruikt nuclide, alleen dan voor een nieuwe toepassing. Ook zal de logistiek rondom deze therapieën misschien moeten veranderen als de aantallen patiënten toenemen. Tevens zullen dan nieuwe faciliteiten moeten worden gebouwd om aan de vraag te kunnen voldoen. Het is wellicht mogelijk dat met deze nieuwe nucleaire toepassingen het stralingsrisico kan toenemen voor patiënt, werknemer en publiek.

Een nieuwe ontwikkeling in de radiotherapie is de precisiebestraling. Recent kan hierbij worden gebruik gemaakt van een MR-versneller, waardoor tijdens de bestraling real-time beeldvorming mogelijk is. Ook gaat beeldvorming in de radiotherapie steeds meer plaatsvinden, bijvoorbeeld vaker beeldvorming tussen de momenten van bestralen. Protonentherapie heeft zijn intrede gedaan in Nederland. In Groningen, Delft en Maastricht zijn inmiddels protonencentra geopend. Voor koolstofionentherapie (carbon ion therapy) zijn wereldwijd verschillende centra geopend, waaronder vier in Europa. Hier wordt verder onderzoek naar gedaan.

De ontwikkelingen op het gebied van de radiodiagnostiek vinden we voornamelijk in verbeteringen in de beeldkwaliteit en dosisreductie van bestaande technieken. Artificial Intelligence (Kunstmatige Intelligentie) heeft zijn intrede gedaan en biedt nieuwe mogelijkheden voor beeldbewerking.

Ook in de computertomografie zien we deze ontwikkelingen. Tevens komen nieuwe acquisitiemethoden in beeld, waarvan *photon counting CT*

een veelbelovende techniek is. Deze nieuwe technieken in ogenschouwend, zal het stralingsrisico per onderzoek in de diagnostiek voor patiënt, werknemer en publiek afnemen, mits het aantal onderzoeken gelijk blijft.

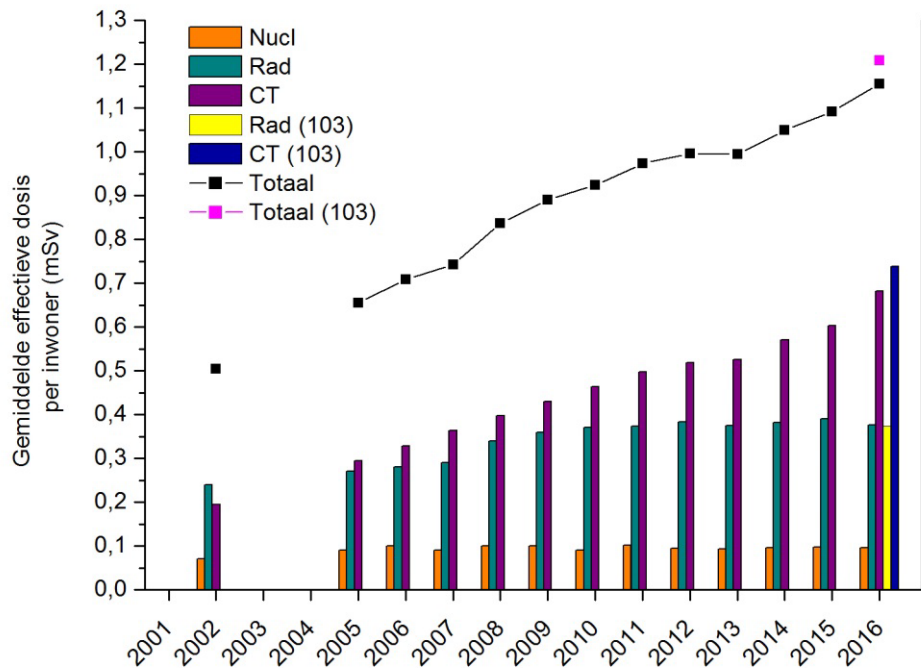
Gezien de voortdurende ontwikkelingen in de medische toepassingen van ioniserende straling is het raadzaam regelmatig een update uit te voeren van dit rapport, zodat beleidsmakers kunnen inspelen op nieuwe ontwikkelingen en de daarmee samenhangende beleids- en vergunningsvragen.

# 1 Introductie

## 1.1 Aanleiding

Het aantal medische toepassingen met ioniserende straling en radioactieve stoffen groeit. Door medische diagnostiek stijgt de gemiddelde effectieve dosis per inwoner in Nederland [1] (zie Figuur 1). Ook gaan de ontwikkeling van nieuwe medische toepassingen van straling en radioactieve stoffen en het alternatief gebruik van bestaande toepassingen door.

De gemiddelde effectieve dosis per inwoner wordt bepaald aan de hand van de aantallen onderzoeken uitgevoerd in de Nederlandse zorginstellingen. Voor de verschillende onderzoeken is een gemiddelde effectieve dosis bepaald. Dus als de aantallen onderzoeken toenemen, zal de totale effectieve dosis per inwoner ook toenemen. Al vele jaren is de trend dat het aantal onderzoeken stijgt.



Figuur 1 Totale effectieve dosis in de jaren 2002 en 2005 t/m 2016 met de bijbehorende onderverdeling van de verschillende typen van medische diagnostiek in Nederland. (Nucl staat nucleaire geneeskunde, Rad staat voor radiologie, CT staat voor computertomografie). De doses in de jaren 2002 en 2005 t/m 2015 zijn op basis van ICRP-60. De stralingsdoses in 2016 zijn op basis van ICRP-60 én ICRP-103 (ICRP: International Commission on Radiological Protection). [1]

In de medische sector wordt op verschillende manieren gebruikgemaakt van straling. Er worden twee typen straling onderscheiden, namelijk niet-ioniserende straling en ioniserende straling. Niet-ioniserende straling wordt bijvoorbeeld gebruikt bij een laserbehandeling of een MRI-scan (Magnetic Resonance Imaging). Ioniserende straling wordt bijvoorbeeld gebruikt bij een röntgenfoto. Ioniserende straling heeft

zoveel energie dat het chemische bindingen tussen atomen in een molecuul kan verbreken. In een menselijke cel kan hierdoor schade aan het DNA ontstaan, met celdood als mogelijk gevolg, of het ontwikkelen van kanker op de lange termijn. Naast het gewenste effect dat ioniserende straling heeft bij diagnostiek of therapie met ioniserende straling, brengt het dus ook een potentieel risico met zich mee voor patiënten en medewerkers. Het op de juiste manier toepassen van diagnostiek en therapie met ioniserende straling draagt bij aan het reduceren van dit potentiële (stralings)risico.

Dit rapport inventariseert de innovaties in de medische toepassingen van ioniserende straling. De inventarisatie richt zich zowel op diagnostiek als therapie.

Deze studie is uitgevoerd in opdracht van de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS).

## 1.2 Afbakening

Dit onderzoek is een update van deel 1 van RIVM Rapport 2014-0070: *Recent developments in medical techniques involving ionising or non-ionising radiation*. [2] Die opdracht is in 2014 uitgevoerd in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en bevat naast een deel over ioniserende straling ook een deel over niet-ioniserende straling. Omdat de ANVS zich enkel richt op de bescherming tegen ioniserende straling, is het huidige rapport een update van alleen deel 1 uit Rapport 2014-0070, over ioniserende straling.

Medische toepassingen van ioniserende straling vallen uiteen in radiodiagnostische, radiotherapeutische en nucleair-geneeskundige toepassingen. Voor de toepassingen in de laatste categorie worden medische radionucliden gebruikt.

Medische radionucliden kunnen worden geproduceerd met kernreactoren en deeltjesversnellers. Analyse van leveringszekerheid door beperkingen op grond van de beschikbaarheid van reactoren dan wel versnellers behoort niet tot de onderzoeksvraag. Dit is elders beschreven, zie hiervoor de rapporten eerder gepubliceerd door het RIVM. [3-5]

Het berekenen van de feitelijke risico's van reguliere nucleair-geneeskundige therapieën voor patiënten, werknemers en de algemene bevolking, in het gehele traject van de productie van een radiofarmacon tot afvalverwerking, behoort ook niet tot dit onderzoek. Dit maakt deel uit van een ander RIVM-onderzoek. [6] Het betreffende rapport geeft inzicht in de potentiële blootstelling voor derden.

Het dosimetrisch kwantificeren van het stralingsrisico van de geïnventariseerde nieuwe technieken hoort ook niet tot de scope van dit onderzoek.

## 1.3 Doel

Het doel van voorliggend onderzoek is het in kaart brengen van recente ontwikkelingen binnen de medische toepassingen van ioniserende straling. De studie uit 2014 krijgt hiermee een update voor het deel ioniserende straling. Daarnaast is in kaart gebracht of deze nieuwe toepassingen of therapieën toegepast worden of op korte termijn toegepast gaan worden in Nederland. Deze informatie is ingewonnen

door het raadplegen van experts (zie hoofdstuk 6). Deze actuele beschrijving draagt bij aan het mogelijk bijsturen en ontwikkelen van beleid en vergunningen op deze nieuwe ontwikkelingen.

#### **1.4 Methode**

Nieuwe medische stralingstoepassingen van ioniserende straling werden geïnventariseerd. Hieronder zijn zowel toestellen die ioniserende straling uitzenden als radionucliden. De inventarisatie is in drie vakgebieden gedaan, namelijk radiodiagnostiek, nucleaire geneeskunde en radiotherapie. De inventarisatie is gedaan door middel van een literatuurstudie in Scopus en Pubmed. De resultaten van de zoekopdracht omvatten wetenschappelijke literatuur van de afgelopen vijf jaar, geschreven in het Engels of Nederlands. Aanvullend hierop zijn ook verscheidene Nederlands- en Engelstalige kranten, populairwetenschappelijke tijdschriften en andere bronnen geraadpleegd. Details van de zoekmethode kunnen gevonden worden in Bijlage 1: Zoekstrategie literatuur.

In aanvulling op de literatuurstudie zijn interviews gehouden met experts. Het doel van de interviews was om een verdere analyse te doen van de uitkomsten van de literatuurstudie. Ook werd gevraagd of de gevonden ontwikkelingen toekomst hebben of krijgen in de (pre)klinische setting in Nederland.

#### **1.5 Leeswijzer**

Dit rapport is onderverdeeld in drie onderwerpen: diagnostisch gebruik van röntgenstraling (radiodiagnostiek), therapeutisch gebruik van röntgenstraling en ioniserende deeltjes (radiotherapie), en diagnostisch en therapeutisch gebruik van radionucliden (nucleaire geneeskunde).





## 2 Radiodiagnostiek

### *Algemene inleiding*

Radiodiagnostiek is letterlijk het stellen van een diagnose, het onderkennen van de aard en de plaats van een ziekte met behulp van röntgenstraling. Tegenwoordig wordt op de afdeling Radiodiagnostiek, ook wel Radiologie genoemd, ook gebruik gemaakt van andere beeldvormende technieken zonder röntgenstraling, zoals magnetische resonantie (MRI) en echografie. MRI-beelden worden gemaakt met magneetvelden en radiofrequenties. In de echografie wordt gewerkt met geluidsgolven.

De röntgenapparatuur verschilt per onderzoek in afmeting en model. Toch werkt ieder röntgenapparaat volgens hetzelfde principe. De beeldvorming met röntgenstraling is gebaseerd op het feit dat röntgenstraling makkelijker doorgelaten wordt door het ene weefsel dan door het andere weefsel. De doorgelaten straling wordt opgevangen op een detector, waarna dit omgezet wordt in een beeld met behulp van de computer. Ieder weefsel heeft zijn eigen mate van verzwakking van de röntgenstralen. Alle verzwakkingen krijgen een eigen 'kleur': wit, zwart of een tint grijs.

In de radiologie worden de volgende onderzoeksmogelijkheden onderscheiden: conventionele radiologie, waaronder röntgenfoto's en fluoroscopie vallen, en Computer Tomografie (CT).

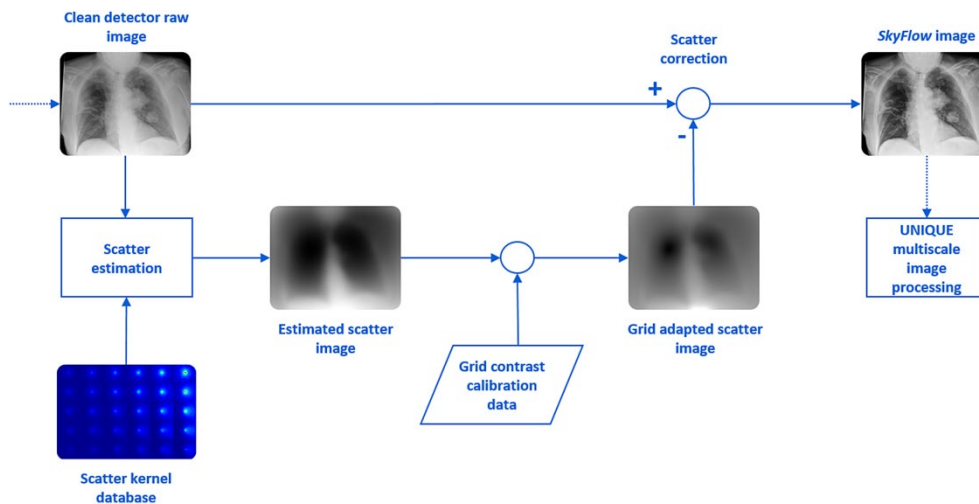
Een röntgenfoto is een tweedimensionaal beeld. Met fluoroscopie, ook wel doorlichten genoemd, wordt de patiënt gedurende langere tijd doorstraald, zodat het mogelijk is om beweging in het lichaam te zien of bijvoorbeeld een katheter of sonde te volgen die in het lichaam wordt gebracht. Met een CT-scan worden driedimensionale beelden gemaakt. Dit hoofdstuk gaat voornamelijk in op de conventionele radiologie en CT-scan, omdat deze technieken gebruikmaken van ioniserende straling (röntgenstraling). Het gebruik van ioniserende straling kan schadelijke gevolgen hebben voor patiënt, werknemer en leden van de bevolking/het milieu.

### **2.1 Conventionele radiologie**

#### *2.1.1 Beeldbewerking en beeldkwaliteit*

In de conventionele radiologie zijn nieuwe beeldverwerkingsalgoritmes ontwikkeld. Hiermee is het wellicht mogelijk om de stralingsdosis te verlagen met gelijkblijvende beeldkwaliteit ten opzichte van de huidige stralingsdosis die nodig is voor het maken van een goed beeld. Meerdere firma's hebben een strooistralingsroostervrij radiologiesysteem ontwikkeld. De strooistraling wordt van het gemaakte beeld afgetrokken, gebruikmakend van een wiskundige methode die gebruikmaakt van een database van strooistraling en een convolutiefilter van het origineel gemaakte beeld. Alleen het 'ware' beeld met de primaire (niet-verstrooide) röntgenstraling blijft dan over. Dit beeld wordt bewerkt, zodat een afbeelding ontstaat die goed te beoordelen is door artsen. Zie ook Figuur 2. Door deze methode van beeldverwerking te gebruiken is een strooistralingsrooster in principe niet meer nodig. Er hoeft dan minder dosis aan de patiënt gegeven te worden en foto's

hoeven niet meer opnieuw gemaakt te worden als het rooster onjuist geplaatst is. [7] Dit reduceert de stralingsrisico's voor de patiënt. [8]

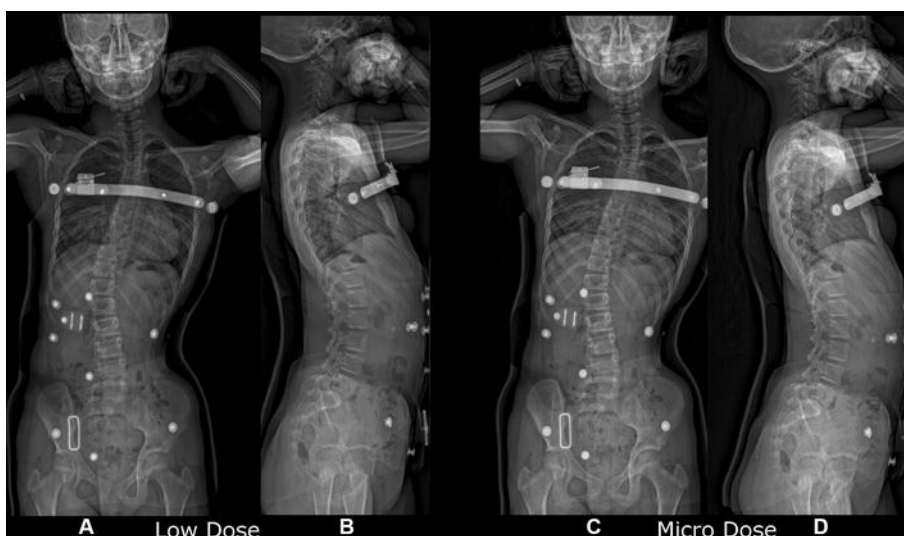


Figuur 2 Stroomdiagram van softwarematige strooistralingcorrectie. [8]

Ook in de interventieradiologie is een nieuwe beeldvormingstechnologie ontwikkeld. Deze technologie maakt gebruik van geavanceerde real-time ruisonderdrukingsalgoritmen in combinatie met een geoptimaliseerde beeldacquisitieketen. Deze technologie is mede mogelijk door een nieuw ontwikkelde röntgenbuis. Met deze krachtige röntgenbuis kan worden doorlicht met korte pulsen en een klein focus. Daarbij wordt een extra buisfilter toegepast. Hierdoor is dosisreductie mogelijk met behoud van, of zelfs verbetering van, de beeldkwaliteit ten opzichte van apparatuur zonder deze technologie. De dosisreductie die hiermee behaald kan worden ligt rond de 75%. [9]

Tevens zijn er continu ontwikkelingen gaande op het gebied van de zogenaamde lineaire slot scanning machines. Ook hier zijn de ontwikkelingen gericht op het reduceren van de dosis. Lineaire slot scanning is een methode om röntgenfoto's te maken waarbij de röntgenbundel en de detector langs de patiënt, of gebied van interesse, bewegen gedurende de opname. Deze apparaten hebben het voordeel dat de smalle bundel en de daarbij behorende detector voor weinig strooistraling zorgt. De ontwikkelingen bij deze apparaten zijn er ook op gericht om de beeldverwerking te verbeteren door middel van beeldverwerkingsalgoritmes; hierdoor kan met minder stralingsdosis voldoende beeldkwaliteit behaald worden. In de kinderradiologie is dit een groot voordeel. [10] Ook in de orthopedie worden deze machines gebruikt; een voorbeeld hiervan is het bi-planar EOS-röntgensysteem. Ook met microdoses kan met behulp van deze techniek voldoende beeldkwaliteit behaald worden voor bepaalde vraagstellingen, zoals het vervolgen van pediatrische patiënten met een scoliose. Voor een lage dosis protocol beschrijven Morel et al. dat een gemiddeld dosisoppervlakteproduct (DOP) voor de achter-voorwaartse opname van 300 mGy·cm<sup>2</sup> en voor de laterale opname 433 mGy·cm<sup>2</sup> bedraagt. Voor het microdosis protocol is de gemiddelde DOP respectievelijk 41 en 81 mGy·cm<sup>2</sup> [11], zie ook Figuur 3.

Volgens een ondervraagde Nederlandse expert is het niet voor elke pediatrische patiënt mogelijk goede beeldvorming te krijgen met een lineair slot scanning machine. Dit heeft onder meer met de lange opnameduur te maken. Een groot deel van de pediatrische patiënten zal namelijk niet in staat zijn om deze lange opnametijd stil te staan. Dit heeft dan tot gevolg dat de beelden niet bruikbaar zijn. En hierdoor moet de röntgenfoto opnieuw gemaakt worden, met als gevolg een hogere totale stralingsdosis voor de patiënt. Volgens dezelfde Nederlandse expert is de business case voor deze opnameapparatuur ook lastig rond te krijgen. Dit komt door het geringe aantal patiënten.



*Figuur 3 Vergelijking van scoliose-opnames gemaakt met een bi-planar EOS-röntgensysteem (A en C achter-voorwaartse opnames, B en D zijwaartse opnames) gemaakt met lage dosis protocol (A, B) en microdosis protocol (C, D). [11]*

Toegevoegde buisfiltratie vermindert de stroostraling, waardoor de patiënt en de medewerkers minder dosis ontvangen zonder dat de beeldkwaliteit negatief beïnvloed wordt. Sung et al. hebben onderzocht of een buisfilter, bestaand uit een speciaal keramisch materiaal geplaatst voor een C-boog, de hoeveelheid stroostraling vermindert. Zij tonen aan dat de equivalente dosis van stralingsgevoelige organen ten gevolge van stroostraling hierdoor voor de chirurg afneemt. Daarbij neemt ook de effectieve dosis voor de patiënt af, zonder dat de beeldkwaliteit vermindert. [12]

Tijdens procedures die gebruikmaken van röntgenstraling is gebruik van loodschermen van belang voor de bescherming van de werknemers. Volgens het Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming (Bbs, [13]) mag hun dosis niet boven gestelde limieten uitkomen. Voor A-werkers geldt een effectieve dosislimiet van 20 mSv per jaar. Voor B-werkers geldt een limiet van 6 mSv per jaar. De limiet voor de bevolking is 1 mSv per jaar. Hier vallen ook de werknemers onder die geen A- of B-werkers zijn. Het beschermen van de ooglen heeft hierbij speciale aandacht sinds het verlagen van de ooglensdosislimiet van 150 mSv naar 20 mSv per jaar. De huidige schermen bevatten lood als afschermend materiaal. Lood is een metaal dat schadelijke effecten heeft op de menselijke gezondheid. Het is onder meer neurotoxisch. Ook

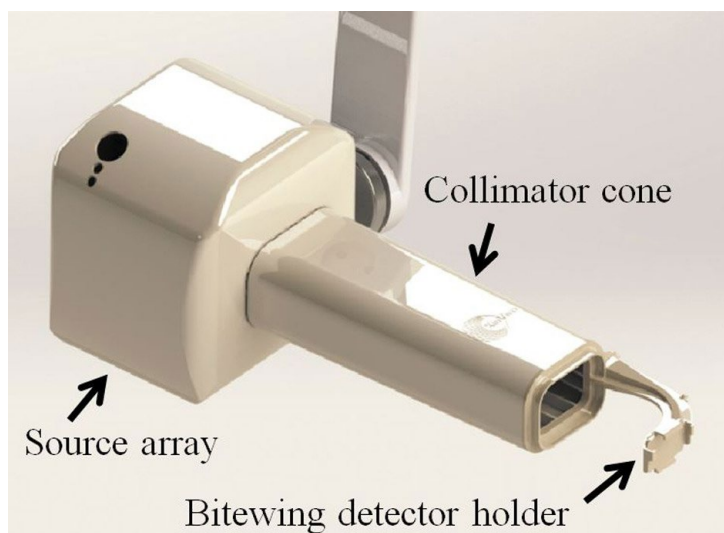
is het schadelijk voor flora en fauna. Vissen krijgen bijvoorbeeld last van gedragsstoornissen bij blootstelling aan lood. [14] Het gebruik van lood is daarom aan banden gelegd in de Richtlijn 2011/65/EU, RoHSII. Voor toepassingen als afscherming bij medische ioniserende straling is echter een uitzondering gemaakt (zie bijlage vijf van deze Richtlijn). Omdat het gebruik van lood in de medische ioniserende apparatuur in de toekomst mogelijk ook aan banden gelegd wordt, wordt nu onderzoek gedaan naar andere afschermende materialen. Er is onderzoek gaande naar verschillende polymeren die nanodeeltjes metaaloxide bevatten (bijvoorbeeld koper, wolfram, bismut, molybdeen of lanthaniden), welke de lood bevattende schermen kunnen vervangen. [15] In de toekomst is het hierdoor wellicht mogelijk om het schadelijke lood te vervangen door een ander afschermend materiaal.

### 2.1.2 *Dosismetingen*

Nieuwe ontwikkelingen in de conventionele radiologie zijn het real-time inzichtelijk maken van de dosis tijdens een radiologisch onderzoek, zoals een interventieprocedure. Zowel de stralingsdosis van de patiënt als die van de medewerkers kunnen real-time getoond worden. Dit wordt mogelijk gemaakt door een directe link tussen de belichtingsparameters en de geometrische positie van de C-boog. Zowel de patiëntdosis als de medewerkersdosis kan dan digitaal gerapporteerd worden via DICOM. [16]

### 2.1.3 *Tomosynthese*

Tomosynthese is al een toepassing in de beeldvorming van de mammae, zie het vorige rapport [2]. Onderzocht wordt of dit ook toepasbaar is in de intra-orale röntgendiagnostiek. Een stationair prototype van een intra-orale tomosynthesesysteem is ontwikkeld. In Figuur 4 is het prototype afgebeeld. Het voordeel van het gebruik van tomosynthese in de intra-orale röntgendiagnostiek is dat meer cariës kan worden gediagnostiseerd ten opzichte van 2D intra-orale röntgendiagnostiek. Een preklinische studie van het prototype met behulp van fantomen wijst uit dat de spatiële resolutie verbetert en de dosis vergelijkbaar is met 2D intra-orale röntgendiagnostiek. In Noord-Carolina, in de Verenigde Staten, is een trial goedgekeurd om dit te testen bij patiënten voor cariësdetectie. [17]



Figuur 4 Een stationair intra-oraal tomosynthese prototype. [17]

#### 2.1.4 *Veranderende toepassingen*

Binnen de computertomografie bestaan al enige tijd mogelijkheden om met twee energieën te scannen, zogenaamde dual energy CT. Onderzocht is of dual energy ook toepassing kan vinden binnen de conventionele radiologie, bijvoorbeeld voor de detectie van calcium in de coronaire vaten. Bij deze toepassing worden binnen enkele milliseconden twee röntgenfoto's gemaakt met hoge (bijvoorbeeld 120 kV) en lage buisspanning (bijvoorbeeld 60 kV). Het substraheren van de twee beelden maakt het mogelijk om meer nadruk te leggen op een specifieke anatomie, zoals weke delen of bot. Dit gebeurt op basis van de weefsel-specifieke verschillen in verzwakking van röntgenstraling, waardoor weefsel getypeerd kan worden. De eerste onderzoeksresultaten zijn veelbelovend volgens Wen et al. [18] De rechtvaardiging van de extra dosis bij het gebruik van deze dual energy-methode en de daarbij behorende risico's ligt in het feit dat hierdoor meer diagnostische informatie beschikbaar komt. [7]

Om de nadelige effecten van ioniserende straling te vermijden, zijn ook onderzoeken gaande of deze beeldvorming geheel vervangen kan worden door beeldvormende technieken waar geen ioniserende straling bij gebruikt wordt. Echografie is een van deze technieken die röntgenfoto's wellicht kan vervangen. Een röntgenfoto van de thorax kan voor sommige indicaties vervangen worden door een echografisch onderzoek van de thorax volgens Gargani en Picano. [19] Dit zijn echter zeer beperkte indicaties en deze zullen weinig invloed hebben op het terugdringen van de collectieve bevolkingsdosis.

Ook is het mogelijk door middel van een echografie een scoliose in beeld te brengen. Dit kan mogelijk een deel van de benodigde röntgenfoto's vervangen tijdens het volgen van patiënten met een scoliose. [20] In het UMC Utrecht wordt een deel van de scoliose-röntgenopnames bij pediatrische patiënten vervangen door echografie. Met echografie kunnen echter niet alle indicaties betreffende scoliose beantwoord worden. Hierdoor kan (vooralsnog) een beperkte groep patiënten gebruikmaken van deze methode. Dit zal daarom weinig invloed hebben op het terugdringen van de collectieve bevolkingsdosis. De verwachting is dat dit voorlopig niet in andere Nederlandse ziekenhuizen wordt geïntroduceerd, aldus een Nederlandse expert.

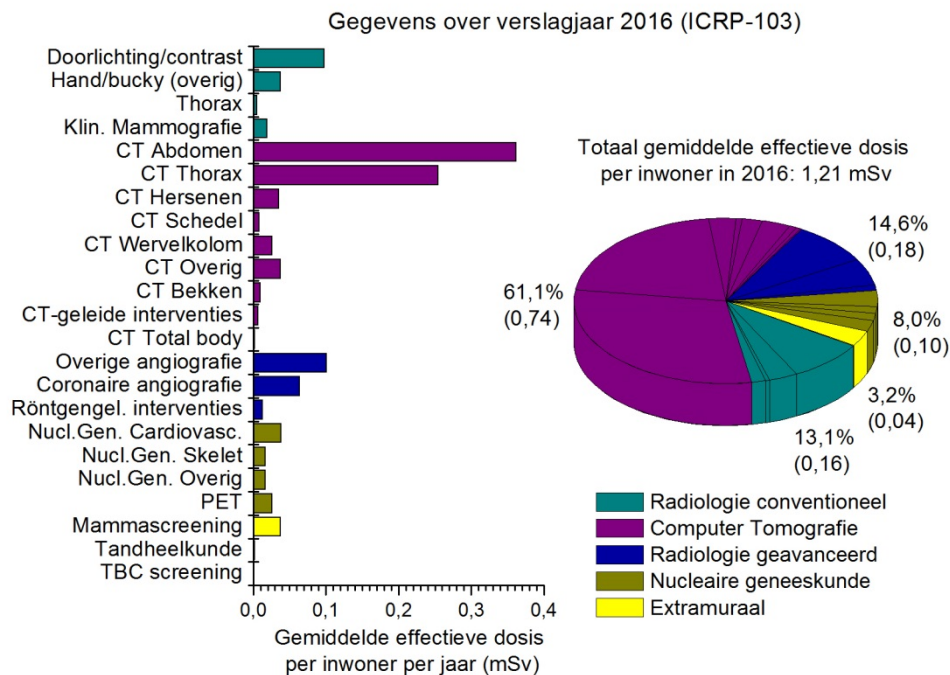
#### 2.1.5 *Artificial Intelligence (Kunstmatige Intelligentie)*

In de radiologie is de verwachting dat Artificial Intelligence (AI) een grotere impact gaat hebben dan alle eerdere veranderingen in de radiologie die de afgelopen jaren hebben plaatsgevonden. Er worden verschillende onderdelen genoemd waar AI een rol gaat spelen, zoals detecteren, segmenteren en classificeren van afwijkingen in het beeld. Bij de stijgende vraag naar medische beeldvorming gaat AI de radioloog helpen bij het efficiënter beoordelen van de medische beeldvorming. [21] AI is een algemene term voor geautomatiseerde processen uitgevoerd door computers waar normaliter mensen voor nodig zijn. Machine learning (ML) is een subcategorie binnen AI waarbij algoritmen gebruikt worden om patronen in data te vinden. Deep learning (DL) is een onderdeel van ML dat gebruikmaakt van neurale netwerken met meerdere lagen, waarbij elke laag progressief sensitiever wordt voor meer abstracte patronen. De AI-toepassingen worden al op erg grote schaal toegepast voor het ontwerpen van nieuwe beeldanalyse-

algoritmen. Dit heeft de toepassing van AI in een stroomversnelling gebracht. [22, 23]

## 2.2 Computer Tomografie (CT)

In Figuur 5 is te zien dat in Nederland voor het jaar 2016 de verschillende CT-onderzoeken samen 61,1 procent bijdragen aan de gemiddelde effectieve bevolkingsdosis, ten gevolg van medische diagnostiek. [1] Op het gebied van CT blijft het een uitdaging om de dosis zo laag mogelijk te houden. De innovaties in de computertomografie zijn daarom voornamelijk gericht op het reduceren van de stralingsdosis.



Figuur 5 Verdeling van de gemiddelde effectieve dosis ten gevolge van medische diagnostiek in Nederland in 2016 (ICRP-103). [1]

### 2.2.1 Beeldkwaliteit

De meest gebruikte methode om de dosis te reduceren is het verlagen van de buisspanning en/of de buislading. Dit komt zonder verdere maatregelen de beeldkwaliteit niet ten goede. De beeldkwaliteit moet voldoende blijven of zelfs verbeteren om de juiste diagnose te kunnen stellen. Door iteratieve reconstructie toe te passen blijft bij lage dosis de beeldkwaliteit behouden. Zo blijft het mogelijk om een diagnose te stellen aan het de hand van de CT-beelden. Na het uitbrengen van het vorige rapport zijn de iteratieve reconstructiemethoden verder ontwikkeld. Iedere CT-leverancier past iteratieve reconstructiemethoden toe, vaak nog in combinatie met filtered-backprojectie, een zogenaamde hybridevorm. Ook zijn model based iteratieve reconstructiemethoden ontwikkeld. De van de patiënt gemaakte CT-dataset wordt daarbij vergeleken met een vooraf bekend model, zoals een model van een prothese. De artefacten die ontstaan in het af te beelden gebied door het metaal van de prothese worden door het model-based algoritme verminderd. Iteratieve reconstructie geeft ook de mogelijkheid om eerder

verkregen beelden te integreren in het reconstructieproces. Een van de ideeën die hieruit zijn ontstaan is om bij patiënten die veel scans krijgen om de ziekte te kunnen vervolgen, de initiële scan te integreren in de reconstructie van de vervolgscaans. Hierdoor is het wellicht mogelijk om de dosis bij vervolgscaans te reduceren. Voor volledige iteratieve reconstructies zijn de gebruikte computers in de praktijk niet snel genoeg. Verschillende studies hebben uitgewezen dat hybride en model-based iteratieve reconstructiemethoden 23% tot 76% dosisreductie kunnen behalen zonder op de beeldkwaliteit in te leveren. [24]

Ook Artificial Intelligence (AI) doet zijn intrede op het gebied van CT. Verschillende onderzoeksgroepen werken aan het toepassen van AI in de CT. Machine learning maakt het mogelijk om de reconstructies van CT-beelden verder te verbeteren. Een toepassing is image-space-based reconstructies waarin CNN-netwerken (convolutioneel neuraal netwerk) lage dosis CT's leren omzetten in normale dosis CT-beelden. [24] Deze statistische techniek is gebaseerd op de manier waarop neuronen in het brein schakelen, waarbij elke 'convolutie' staat voor een tussenliggend filter dat op het beeld wordt toegepast. Dit zorgt voor een ongekend lage foutmarge. In 2017 is een artikel verschenen over een deep learning-architectuur voor lage dosis CT-reconstructie. Dit CNN framework heeft een grotere ruisonderdrukking en de reconstructietijd is sneller dan model-based iteratieve reconstructiemethoden. [25]

### 2.2.2 *Acquisitiemethoden*

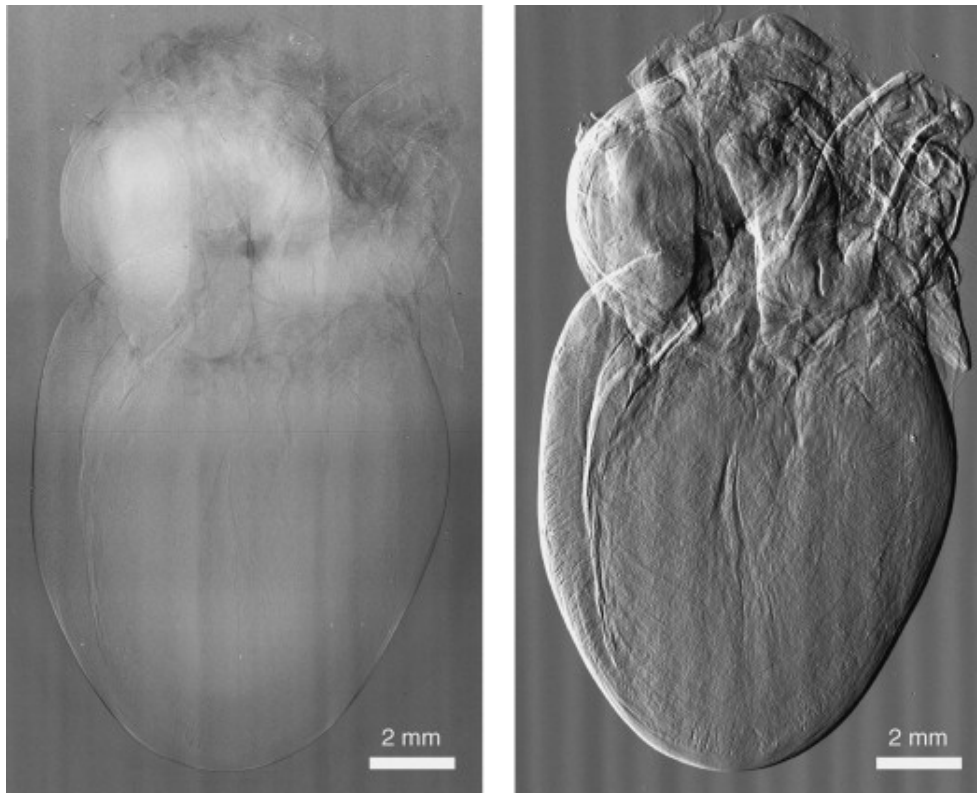
CT berust op het verzamelen van een hoeveelheid projectiedata (samples) waaruit, na bewerking, beelden gemaakt worden. Een andere manier om dosis te reduceren is het verminderen van het aantal samples dat nodig is om een beeld te vormen: sparse sampling CT. Met deze methode worden ten opzichte van de conventionele methode per rotatie minder samples gemaakt. De röntgenbuis straalt dus niet continu. Het verder ontwikkelen van deze techniek hangt af van de innovaties ten aanzien van de hardware, bijvoorbeeld het ontwikkelen van een nieuw type röntgenbuis. Deze moet in staat zijn om de techniek ten uitvoer te brengen. Ook de ontwikkelingen van machine learning in de CT zullen sparse sampling CT dichter bij de praktijk brengen. Zie ook paragraaf 2.1.5. Het voordeel van deze techniek is dat de dosis als gevolg van röntgenstraling verminderd wordt. Dit komt omdat in vergelijking met de huidige technologie de röntgenbuis niet continue straalt tijdens een rotatie. De dosisreductie die behaald kan worden is een factor twee of meer in vergelijking met de huidige technologie. [24] Deze toepassing kan worden gebruikt bij het kwantitatief maken van de dichtheid van bot. Dit kan door de combinatie van een ultra-lage-dosis scan en een volledige iteratieve reconstructie. In vergelijking met een DEXA-scan kan dan voor de patiënt een betere voorspelling worden gedaan op de kans van het ontwikkelen van osteoporose. Tot op heden rechtvaardigt de hoeveelheid stralingsdosis niet het gebruik van MDCT voor deze indicatie. Wellicht is dit wel mogelijk met de lage dosis die gebruikt wordt met sparse sampling CT. [26] Op dit moment zijn nog geen operationele systemen beschikbaar.

Ten opzichte van het vorige rapport is de daar genoemde spectrale CT-methode verder ontwikkeld en geïmplementeerd in verschillende Nederlandse ziekenhuizen. Bij spectrale CT wordt gebruikgemaakt van de verschillende energiespectra van de uitgezonden röntgenstraling.

Door deze verschillende spectra te gebruiken, is het mogelijk om het soort materiaal/weefsel te bepalen aan de hand van de verschillende verzwakkingcoëfficiënten van de verschillende materialen/weefsels. Ook is het mogelijk om mono-energetische beelden te maken. Op deze manier is het mogelijk dat bij een suboptimale contrastscan alsnog een diagnostisch beeld gereconstrueerd kan worden met een virtuele laag-mono-energetische scan. Een op het oog mislukte contrastscan kan door deze techniek voldoende diagnostisch zijn. Een andere manier om van deze mogelijkheid te profiteren is het omlaag brengen van de hoeveelheid toe te dienen jodiumhoudend contrastmiddel, wat het risico op een allergische reactie hierop vermindert en minder kans geeft op het (tijdelijk) verminderen van de nierfunctie. Ook kan hiermee een virtuele non-contrastscan worden gegenereerd. Hierdoor is het niet meer nodig om vooraf een scan zonder contrastmiddel te maken. Voor de patiënt heeft dit als gevolg dat de totale stralingsdosis vermindert. Dual energy-beelden worden gegenereerd door het onderscheiden van hoge en lage energieën. Dit kan door middel van twee röntgenbuizen die een hoog en een laag energiespectrum uitzenden of met een röntgenbuis die schakelt tussen de hoge en lage energie. Ook is het mogelijk met een hoge buisspanning en gelaagde detectoren röntgenspectra te scheiden van elkaar, de zogenaamde dual layer CT-scan. Deze drie methoden zijn allemaal geïmplementeerd in verschillende ziekenhuizen in Nederland. [24]

Naast spectrale CT zijn andere fundamentele ontwikkelingen gaande in de vorm van fase-contrast CT en dark-field CT. De huidige CT-beeldvorming is gebaseerd op het deeltjesmodel dat de fysische interacties beschrijft van het foto-elektrisch effect en Comptonverstrooiing. Fase-contrast en dark-field CT zijn gebaseerd op het elektromagnetisch golfmodel. Deze nieuwe beeldvormingsmethoden maken gebruik van deze golfkarakteristieken van röntgenstraling, bijvoorbeeld door het toepassen van een interferometer voor röntgenbeeldvorming. Bij gebruik van fase-contrast CT en dark-field CT komen in vergelijking met conventionele CT extra en aanvullende informatie beschikbaar. Fase-contrast biedt een significant hoger contrast bij weefsels met laag intrinsiek contrast, en dark-field CT biedt informatie onder het spatiale resolutieniveau van de huidige CT-systemen. Voor de vertaling naar de praktijk is het belangrijk dat de stralingsdosis en de acquisitietijd hetzelfde blijven als met de huidige CT-apparaten – of zelfs lager worden. [24] In Figuur 6 is een voorbeeld te zien van een radiologische interferometer-dataset naast een conventionele röntgenopname. Het verschil in contrast is goed te zien tussen de twee afbeeldingen.

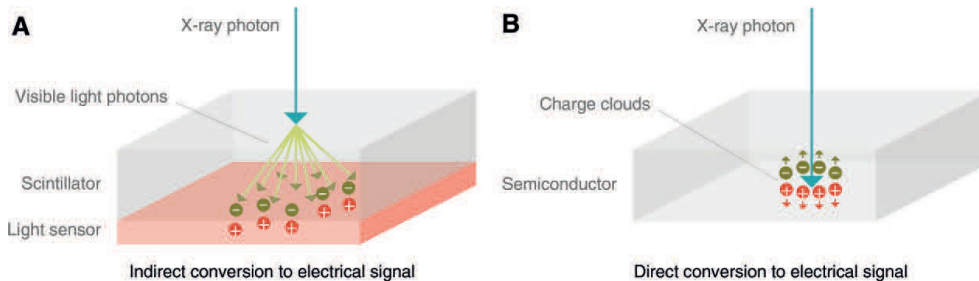




*Figuur 6 Afbeelding van het hart van een rat gemaakt uit een röntgenstraling interferometer-dataset. De linker afbeelding is op basis van absorptieverschillen, de afbeelding rechts is een beeld gebaseerd op fase-contrastverschillen. De grijschaal voor beide beelden is zo gekozen dat achtergrondruis voor beide dezelfde grijswaarde-amplitude hebben. [27]*

In het vorige rapport [2] is ook gesproken over photon counting CT. Dit is een andere vorm van spectrale CT dan Dual energy. Met deze techniek is het mogelijk om de verschillende fotonen afzonderlijk te tellen zonder de strooi straling mee te tellen. De fotonen die op de detector vallen worden direct omgezet in een elektrisch signaal. Bij de huidige detectoren worden de fotonen eerst omgezet naar zichtbaar licht dat vervolgens omgezet wordt in een elektrisch signaal (zie Figuur 7). In vergelijking met de huidige CT-techniek zal photon counting CT de stralingsdosis verlagen en de spatiële resolutie verhogen. Daarnaast verminderen de beamhardening artefacten. Deze ontstaan omdat bij het passeren van materie de gemiddelde energie van de fotonenbundel toeneemt maar de intensiteit van de fotonenbundel af neemt. Op het CT-beeld is dit meestal zichtbaar als zwarte strepen zonder informatie. Met photon counting CT zal het ook mogelijk zijn andere contrastmiddelen te gebruiken. Daarbij komt ook de mogelijkheid voor kwantitatieve beeldvorming. Het is een veelbelovende techniek, met de mogelijkheid het gebruik van de CT-scan in de kliniek drastisch te veranderen in de komende jaren, volgens M. Willemink et al. [28] Verschillende firma's zijn ver in hun ontwikkeling van deze techniek. GE Healthcare is een tabletop-systeem aan het ontwikkelen. Philips Healthcare maakt beelden van specimens en kleine dieren met deze techniek. Een prototype is geïnstalleerd in een gantry van klinische grootte. Siemens heeft een prototype geïnstalleerd bij drie sites en doet onderzoek met vrijwilligers.

[24, 28] Implementatie van photon counting CT in de klinische zorg lijkt realistisch te zijn.



Figuur 7 De afbeelding laat twee detector types zien. A) Een conventionele detector, B) Een photon counting detector. [28]

De meeste CT-scanners maken gebruik van manuele of automatische dosismodulatie op basis van de patiëntgrootte. Algemeen wordt hiervoor buisstroombmodulatie gebruikt. Het is nu ook mogelijk om de buisspanning zo te laten kiezen dat de meest dosisefficiënte buisspanning wordt gekozen voor het betreffende scanprotocol. Dit is afhankelijk van de indicatie en het gebied dat afgebeeld wordt. Bijvoorbeeld: bij een thorax-scan is hoog intrinsiek contrast aanwezig, hierdoor kan de scan gemaakt worden met een lagere buisspanning ten opzichte van bijvoorbeeld een abdomen scan waar weinig intrinsiek contrast is. Het verlagen van de buisspanning heeft in principe een sterker verlagend effect op de dosis dan het verlagen van de buisstroom.

Tot slot is in de Verenigde Staten een eerste beeldvormende dataset gemaakt van de hersenen van een proefpersoon met behulp van een synchrotron-beeldvormingstechniek. Het voordeel van deze techniek is dat de dosis significant gereduceerd wordt, terwijl de globale beeldkwaliteit verbetert, dankzij de combinatie van kleine pixelgrootte, hoge spatiële coherentie, mono-chromaticiteit en verwaarloosbare detectie van strooistraling door de grote object-detectorafstand. De auteurs menen met deze studie de weg te effenen voor een bredere ontwikkeling van monochromatische en coherente röntgenbeeldvormingstechnieken voor verschillende medische toepassingen, zoals in de oncologie en bij gewrichtsaandoeningen [29]. Het gebruiken van een synchrotron is een van de mogelijke manieren om fase-contrast CT toe te passen. Door het formaat en de kosten van een synchrotron is het niet waarschijnlijk dat dit snel een weg gaat vinden naar de klinische praktijk. Zeker niet nu ontwikkelingen gaande zijn om fase-contrast CT uit te voeren met een grating interferometer, zoals eerder in deze paragraaf beschreven (paragraaf 2.2.2).

### 3 Nucleaire Geneeskunde

Nucleaire Geneeskunde is een medisch specialisme dat gebruikmaakt van het verval van radioactieve stoffen voor de diagnostiek en behandeling van ziekten. Voor een nucleair-geneeskundig diagnostisch onderzoek wordt een kleine hoeveelheid radioactieve stof (radiofarmacon) toegediend. Dit gaat meestal via een injectie in de bloedbaan. Aan het nuclide Technetium-99m (Tc-99m) wordt bijvoorbeeld de stof oxidronate gekoppeld. Oxidronate is een stof die zich bindt aan calcium. Het nuclide Tc-99m wordt met behulp van deze stof verzameld daar waar calcium zich in het lichaam bevindt. Dit is voornamelijk in het bot. Doordat Tc-99m gammastraling uitzendt, kan dit door middel van een gammacamera gedetecteerd worden en dit wordt dan omgezet in een diagnostisch beeld. Op deze beelden is dan zichtbaar waar het calcium zich bevindt in het lichaam en in welke mate. Andere voorbeelden hiervan zijn het volgen van de doorbloeding van de hartspier of hoe snel en effectief de nieren bepaalde stoffen uitscheiden.

Radioactieve stoffen worden ook gebruikt voor de behandeling van ziekten. Dit kunnen zowel goedaardige als kwaadaardige aandoeningen zijn, zoals hyperthyroïdie en verschillende vormen van kanker. Hierbij wordt de radioactieve stof toegediend om de afwijkende cellen onschadelijk te maken. De toegediende dosis radioactiviteit is dan ook hoger dan die gebruikt wordt in de diagnostiek van de nucleaire geneeskunde. De cellen sterven af als gevolg van de schade die is ontstaan door de hoge stralingsdosis. Omringende weefsels worden daarbij zo veel mogelijk gespaard, omdat de straling die de radioactieve stof uitzendt maar tot enkele millimeters in het weefsel doordringt. In de Nucleaire Geneeskunde vinden de ontwikkelingen vooral plaats in het gebruik van radio-isotopen voor de behandeling van kanker. Deze radio-isotopen worden daarvoor gekoppeld aan microsferen (microbrachytherapie, zie paragraaf 3.2.1) of aan antilichamen (radio-immunotherapie, zie paragraaf 3.2.2). In de diagnostiek van de nucleaire geneeskunde vinden minder grote ontwikkelingen plaats. Tc-99m wordt gebruikt voor veel diagnostische scans, zoals voor een botscan of een schildklierscan. De toepassingen hiervan blijven naar verwachting nagenoeg constant.

Hieronder is een samenvattende tabel weergegeven (Tabel 1), die de meest gebruikte of meest veelbelovende nucliden weergeeft in de nucleaire geneeskunde. Een uitgebreide tabel is te vinden in Bijlage 2. De nucliden zijn gecategoriseerd op SPECT-onderzoek (Single Photon Emission Computed Tomography), PET (Positron Emissie Tomografie), nucleaire therapie en brachytherapie. Onder in de tabel zijn de tot nu toe gebruikte theranostics (zie paragraaf 3.2.2) genoemd; deze techniek wordt na de tabel toegelicht. In de tabel is verder aangegeven waarvoor het nuclide onder meer in gebruik is. Ook geeft de tabel het huidige gebruik weer in Nederland. Daarnaast wordt het verwachte toekomstige gebruik weergegeven in Nederland. Exacte aantallen kunnen hierin niet gegeven worden; wel is aangegeven of een nuclide naar verwachting in gebruik stijgt, stabiel blijft of daalt. Deze informatie is onder meer verkregen uit twee rapporten die eerder door het RIVM gepubliceerd zijn. [3, 4] Daarnaast zijn verschillende artikelen geraadpleegd. [30-39] Deze

informatie is getoetst bij verschillende experts en is zo nodig aangepast.  
Na de tabel worden nog enkele toelichtingen gegeven.

Tabel 1 Nuclidentabel: samenvattende tabel die de meest gebruikte of meest veelbelovende nucliden weergeeft in de nucleaire geneeskunde. Zie voor de uitgebreide tabel Bijlage 2 van dit rapport.

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>SPECT</b>					
<b>99mTc</b>	gamma	51% van de beschreven onderzoeken in de richtlijnen van de NVNG worden uitgevoerd met, zoals botscan, schildklierscan, myocard-scan	zeer veel	lichte stijging	Lichte stijging, met name door landen waar nucleaire geneeskunde in opkomst is.
<b>123I</b>	gamma	afbeelden van de zenuwvoorziening van de hartspier, dynamische nierscintigrafie, mIBG, schildklier, bijschildklier, jodium-uptake, total body	weinig	onbekend	Preklinische studies zijn gaande of het theranostic 123 I /131I voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom geschikt is. Een probleem is de geabsorbeerde dosis in melani-nerijke weefsels, zoals de huid, donkere ogen en de hersenen.
<b>131I</b>	gamma	mIBG, meting van nierfunctie, bijnier, jodium-uptake, total body	veel	stabiel	
<b>195mPt</b>	gamma	onderzoek	weinig	weinig	Experimenteel. Wordt ingebouwd in chemotherapeutikum zodat in beeld gebracht kan worden waar de chemotherapie heen gaat in het lichaam. Ook zendt het auger-elektronen uit, wat interessant is voor de behandeling van botaandoeningen.

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>PET</b>					
<b>18F</b>	positronen, Cherenkov straling	meerdere toepassingen, bijv. detectie van tumoren welke een verhoogde glucose-opname hebben, detectie van ontstekingen in het lichaam	veel	stijging	Stijging i.v.m. nieuwe indicaties en nieuwe techniek: whole body PET.
<b>68Ga</b>	positronen, Cherenkov straling	maligne lymfomen, cardiale sarcoïdose, nierinfectie, focuskoorts, interstitiële longafwijkingen; NET van het GEP systeem; theranostic met 177 Lu voor prostaatkanker	weinig	stijging	Hoge potentie als PET-nuclide, maar vervangt niet alle 18F-nucliden. Stijging door nieuwe indicaties en nieuwe techniek, whole body PET (wordt niet alleen bij gemetastaseerd porstaatkanker gebruikt maar ook bij primair prostaatkanker).
<b>89Zr</b>	positronen	onderzoek	weinig	alternatief voor 124I	Eerste menselijke studie met 89 Zr gelabeld atezolizumab middels PET, met als doel te onderzoeken of therapie effectief is. Verder verwachting van expert dat dit alleen verder gebruikt gaat worden in onderzoek, omdat het kostbaar is en de stralingsbelasting hoog is voor de patiënt.
<b>82Rb</b>	positronen	myocardperfusie	weinig	stijgt	
<b>124I</b>	positronen	PET schildklier beeldvorming / mIBG-PET	weinig	onbekend	PET schildklier beeldvorming / kan ook gebruikt worden voor planning van 131I mIBG therapie; hoge patiëntdosimetrie. Wanneer mogelijk zou dit nuclide vervangen moeten worden door 89 Zr

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>Therapie</b>					
<b>186Re</b>	bèta	botmetastasen	weinig	stabiel	Geen alternatief.
<b>177Lu</b>	bèta en gamma	<b>PSMA:</b> prostaatkanker en metastasen <b>Dotatate:</b> neuro-endocriene tumoren van het GEP systeem	weinig	zeer sterke stijging	Theranostic met 68 Ga; verwachting is dat andere antilichamen ook gelabeld kunnen worden aan Lu, waardoor ook andere kankersoorten in aanmerking komen voor behandeling met Lu. In verband met nieuwe behandelmethode prostaatcarcinoom met Lu-177-PSMA wordt een sterke stijging verwacht, aldus Nederlandse experts. Gelabeld met zoledronate heeft het een hoger absorptievermogen in het bot dan 153 Sm (98% versus 67%).
<b>90Y</b>	bèta	gewrichten, radio-embolisatie lever (SIRT), Zevalin, NET van GEP systeem (DOTATATE)	weinig	stabiel	Voor gebruik met DOTATATE is 177 Lu minder nefrotoxisch dan 90Y; daarom heeft 177 Lu DOTATATE voorkeur bij radio-immunotherapie.
<b>131I</b>	bèta	schildkliertherapie / neuro-endocriene tumoren (mIBG)	veel	stijging / stabiel	Preklinische studies zijn gaande of het theranostic 123 I /131I geschikt is voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom. Een probleem is de geabsorbeerde dosis in melani-nerijke weefsels, zoals de huid, donkere ogen, en de hersenen.
<b>188Re</b>	bèta en gamma	botmetastasen prostaatkanker	weinig	potentiële stijging	
<b>166Ho</b>	bèta	radio-embolisatie lever	weinig	stijging	Volgens een Nederlandse expert is

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
		middels microsferen			de verwachting 400 toedieningen per jaar.
<b>212Pb</b>	bèta	in ontwikkeling als nuclide voor radio immunotherapie	experimenteel	onbekend	Fase I-studie naar 212 Pb gaat starten.
<b>32P</b>	bèta	bloedziekte, maligne ascites	weinig	stabiel	
<b>67Cu</b>	bèta	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	
<b>211At</b>	alfa	behandeling van kanker (glioblastoma)	experimenteel	onbekend	Onderzoek naar alfastralers in therapie is in opkomst. Thorium is in ontwikkeling bij Bayer. Bi en Ac zijn niet in grote hoeveelheden verkrijgbaar en daardoor niet geschikt om onderzoek naar te doen, aldus een Nederlandse expert. De verwachting is dat meer antilichamen gelabeld kunnen worden aan Th, waardoor ook andere kankersoorten met thorium behandeld kunnen worden (bron website Bayer).
<b>212Bi</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	
<b>213Bi</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	
<b>222Rn</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	
<b>223Ra</b>	alfa	botmetastasen prostaatkanker	weinig	weinig	
<b>225Ac</b>	alfa	behandeling van kanker (leukemie, prostaat PSMA-617)	experimenteel	onbekend	
<b>149Tb</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	



Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>227Th</b>	alfa	non-Hodgkin lymfoom, verwachting is dat meer antilichamen gelabeld kunnen worden aan Th, waardoor ook andere kankersoorten met thorium behandel kunnen worden	experimenteel	onbekend	
<b>Theranostics</b>					
<b>86Y/90Y</b>	zie betreffende nucliden	zie betreffende nucliden	zie betreffende nucliden	zie betreffende nucliden	Zie betreffende nucliden.
<b>68Ga/177Lu</b>					
<b>124I/131I</b>					
<b>123I/131I</b>					
<b>99mTc/188Re</b>					
<b>Brachytherapie</b>					
<b>125I</b>	gamma	prostaat / markerzaadjes	standaard	stabiel/ stijgt	Door komst ander marker materiaal (bijv. met behulp van magnetisme) is de verwachting dat het gebruik van 125 I als markerzaadje verdwijnt.
<b>Ir 92</b>	bèta	brachy-HDR-apparaat: baarmoeder/hals, vagina, blaaswand, slokdarm	standaard	stabiel	
<b>60Co</b>	gamma	kalibratienclide voor gammacamera's; externe radiotherapie (gammaknife)	standaard	stabiel	

### 3.1 Diagnostiek

#### *SPECT en PET*

Nederlandse experts zien dat een verschuiving plaatsvindt van beeldvorming met SPECT naar beeldvorming met PET in de nucleaire geneeskundige diagnostiek. Bekende isotopen voor beeldvorming met PET zijn fluor-18 en gallium-68. Zirkonium-89 is een radionuclide waar onderzoek naar wordt gedaan. Een eerste klinische studie is uitgevoerd met dit radionuclide gekoppeld aan het chemotherapeuticum Atezolizumab. Door middel van PET-beeldvorming kan dan de route van het chemotherapeuticum in het lichaam worden gevolgd. Daarmee kan de effectiviteit van het chemotherapeuticum in de patiënt worden bepaald. [38] Zirkonium-89 is duur en geeft een hoge stralingsdosis af. Volgens een Nederlandse expert is het daarom de verwachting dat dit verder alleen in onderzoek gebruikt gaat worden. Voor Pt-195m is een aanvraag gedaan voor een studie met eenzelfde doel als de studie met Zr-89 Atezolizumab. Dit radionuclide wordt ook gekoppeld aan een chemotherapeuticum. Door beeldvorming met SPECT kan het medicijn vervolgens in het lichaam gevolgd worden. Hierdoor kan de effectiviteit van de behandeling met het chemotherapeuticum voorspeld worden. Een eerste studie in muizen laat zien dat preklinisch SPECT-onderzoek met Pt-195m toepasbaar is met een acceptabele tracerdosis en acceptabele opnametijden, met daarbij goede beeldkwaliteit en adequate signaal-ruisverhouding. [36]



*Figuur 8 Afbeelding van twee commercieel verkrijgbare PET/MR-scanners; links Siemens Biograph mMR en rechts GE Signa PET/MR. [40]*

#### *PET/MR*

Een PET/MR-scanner is een relatief nieuwe hybride diagnostische modaliteit. Met behulp van magnetische resonantie (MR) worden anatomische en functionele beelden gemaakt. Deze worden gecombineerd met de metabolische informatie van positronemissietomografie (PET). In Figuur 8 zijn twee voorbeelden te zien van dit apparaat. Ten opzichte van PET/CT heeft deze modaliteit als voordeel dat MR-beelden een hoger contrast hebben tussen de verschillende laag-contrast weefsels. Ook de stralingsdosis is bij PET/MR lager dan bij PET/CT. Dit heeft vooral een groot voordeel bij pediatrische patiënten daar zij gevoeliger zijn voor de effecten van ioniserende straling in vergelijking met volwassenen. Uit recente studies bij pediatrische patiënten blijkt dat met PET/MR de effectieve dosis met meer dan 65 procent verlaagd wordt ten opzichte van een PET/CT. [41]. Een Nederlandse expert voorziet een langzame

stijging van het aantal PET/MR's in Nederland. De PET/CT is weliswaar een bewezen modaliteit, maar moet nog verder ontwikkeld worden. PET/MR is een kostbare modaliteit en niet alle ziekenhuizen zullen (vooralsnog) hun middelen hier voor willen inzetten.

#### *Dual detector*

Een flat panel röntgendetector kan gecombineerd worden met een gammacamera. Hiermee is het mogelijk om gelijktijdig fluoroscopiebeelden en een scintigrafie te maken en deze beelden te combineren. Een klinisch prototype is hiervan in ontwikkeling. De gammacamera en een cone-beam collimator detector zijn daarbij achter een röntgendetector geplaatst, waardoor nucleaire beelden gelijktijdig worden afgebeeld met de anatomie die zichtbaar wordt door middel van fluoroscopie. Het verwachte voordeel in de klinische praktijk is dat een radio-embolisatieprocedure hierdoor kan worden verbeterd. De procedure vindt nu plaats in meerdere sessies in meerder kamers. De nieuwe radio-embolisatieprocedure kan dan in één sessie plaatsvinden op één kamer. Dit is prettiger voor de patiënt en het betekent ook dat de katheter waarmee de diagnostische en therapeutische nucliden worden toegediend, niet opnieuw hoeft te worden geplaatst. Dit zorgt ervoor dat de injectielocatie voor de diagnostische beelden en therapeutische nucliden constant blijft, waardoor de beeldvormende stap een betere voorspeller is voor het resultaat. [42]

#### *Cherenkovstraling*

Optische beeldvorming van radioactiviteit bij gebruik van radionucliden is mogelijk door gebruik te maken van Cherenkovstraling (blauw zichtbaar licht), dat door verschillende radionucliden wordt uitgezonden. Zie voor nadere toelichting paragraaf 3.2.1.

In Nederland is door een consortium een onderzoek aanvraag gedaan om te onderzoeken of een prostaattumor nauwkeuriger verwijderd kan worden met behulp van optische beeldvorming. De optische beeldvorming vindt plaats aan de hand van Cherenkovstraling uitgezonden door Ga-68. Het aangevraagde onderzoek is erop gericht de perioperatieve veiligheid van deze beeldvorming in kaart te brengen, aldus een Nederlandse expert.

#### *Ontwikkelingen productie radionucliden*

De afgelopen jaren zijn verschillende initiatieven genomen om de leveringszekerheid van radionucliden en vooral die van Technetium-99m te garanderen. Deze ontwikkelingen worden uitgebreid besproken in een drietal rapporten eerder uitgebracht door het RIVM. [3-5]

## **3.2 Therapie met radionucliden**

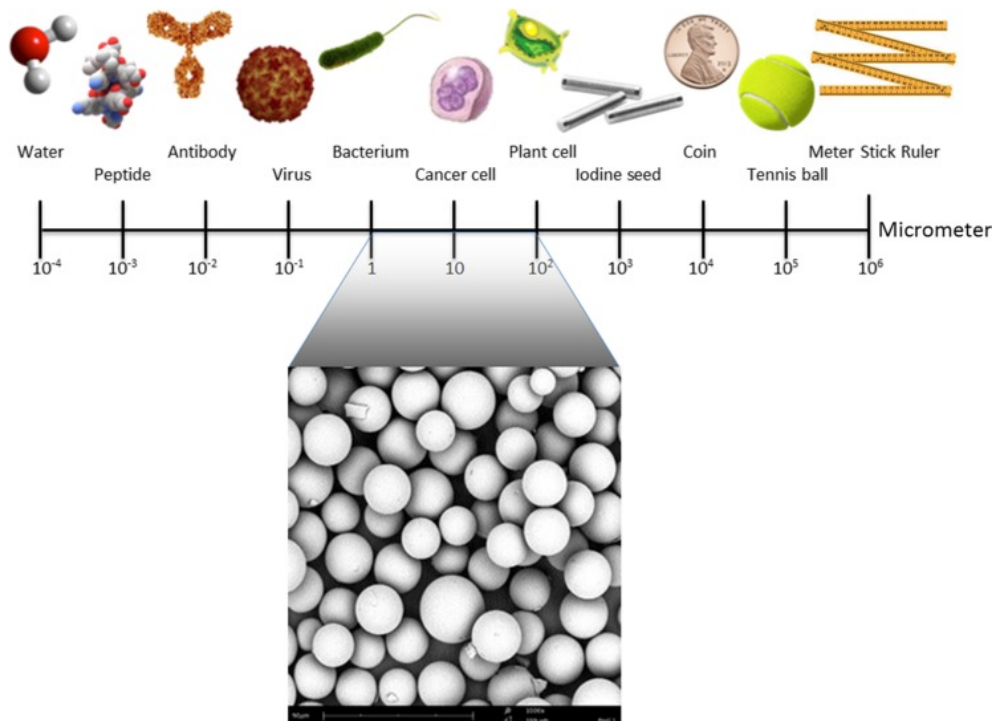
### **3.2.1**

#### *Behandeling met radioactieve microdeeltjes, microbrachytherapie*

Oncologische interventietechnieken die gebruikmaken van radioactieve microdeeltjes (ook wel micro-brachytherapie genoemd) zijn in opkomst. Meestal wordt microbrachytherapie ingedeeld bij de nucleaire geneeskunde omdat de radionuclide gekoppeld is aan een microdeeltje en (enigszins) vrij kan bewegen in het lichaam. Dit in tegenstelling tot de brachytherapiebronnen in de radiotherapie welke in principe niet vrij in het lichaam kunnen bewegen.

Met deze therapie worden meestal niet-chirurgisch verwijderbare tumoren behandeld. De behandeling bestaat vaak uit intra-tumorale injecties van radioactief gelabelde microdeeltjes. Hierdoor worden tumoren van binnenuit bestraald met een zeer hoge stralingsdosis in vergelijking met externe bestraling. Deze behandelingsvorm heeft meerdere voordelen: minimaal invasieve toediening, poliklinische behandeling, verbeterde (progressievrije) overleving en verbeterde levenskwaliteit.

Radioactieve microdeeltjes kunnen bijvoorbeeld microsferen of chroomfosfaatdeeltjes zijn. De grootte van de deeltjes ligt tussen de 1-100  $\mu\text{m}$ . In Figuur 9 is te zien hoe de grootte van de microdeeltjes zich verhoudt tot andere deeltjes en voorwerpen.



*Figuur 9 Illustratie van microsfeergrootte. De deeltjesgrootte tussen 1 en 100  $\mu\text{m}$  laten de grootte zien van de microsferen in vergelijking met andere nuclidendragers, zoals antilichamen voor radio-immunotherapie of nanodeeltjes en grotere deeltjes of zaad voor conventionele brachytherapie. [32]*

De microsferen werden in het begin van keramiek/glas, acetylacetaat, hars of plastic gemaakt. Tegenwoordig wordt een grote variatie aan biologisch afbreekbare materialen gebruikt, zoals biosiliconen en gelatine. De voorwaarde is dat de microsfeer stabiel moet zijn tot het gebruikte nuclide zo veel mogelijk vervallen is. Dit wordt bereikt door een levensduur van 5 tot 10 maal de halfwaardetijd van de betreffende nuclide aan te houden. In de praktijk is de stabiliteit van een microsfeer echter vele malen langer.

Radionucliden, die gebruikt worden voor microdeeltjes, zijn onder andere Fosfor-32 (P-32), Yttrium-90 (Y-90), Jood-131 (I-131), Holmium-166 (Ho-166), Rений-186 (Re-186) en Rений-188 (Re-188). De eerste is een pure bètastraler. De anderen zenden zowel

bèta- als gammastraling uit. Het voordeel van de bijkomende gammastraling is dat de verspreiding van de deeltjes zichtbaar gemaakt kan worden door middel van SPECT, waardoor kwantitatieve beeldvorming mogelijk is. Een nadeel is echter dat dit ook een niet te verwaarlozen stralingsdosis aan het omliggende weefsel geeft. Holmium heeft als bijkomend voordeel dat dit zichtbaar is op CT- en MRI-beelden, waardoor de veiligheid en effectiviteit van de behandeling beter aan te tonen is. De microsferen met Ho-166 zijn zichtbaar op de MRI-beelden omdat deze het magnetisch veld van de MRI verstoren. En op de CT-beelden zijn ze zichtbaar omdat ze de röntgenstraling verzwakken. Y-90 kan, naast het veelvoorkomende  $\beta^-$ -verval, ook vervallen door een positron uit te zenden. Hierdoor kan Y-90 ook door middel van PET gekwantificeerd en afgebeeld worden. De acquisitietijd is echter lang, omdat het relatief weinig positronen uitzendt. Een andere (optische) beeldvormingsmogelijkheid is het gebruikmaken van Cherenkovstraling (zichtbaar blauw licht), een verschijnsel dat bij meerdere radionucliden optreedt. Hiermee kunnen beelden met kwalitatief hoge resolutie worden gemaakt. Tevens kan beeld gebaseerde dosimetrie toegepast worden met deze methode. Het grote nadeel daarvan is dat de dracht van zichtbaar licht niet groot is, namelijk ongeveer 10 mm in weefsel. Het gebruik van Cherenkovstraling is wel erg veelbelovend bij kleine dieren. [32] In deze ontwikkelingsfase van radioactieve microdeeltjes heeft het de voorkeur om een nuclide te kiezen dat ook gammastraling uitzendt, zodat de verdeling van de microdeeltjes in beeld gebracht kan worden door middel van hoge resolutie beeldvorming. [32] Bij deze behandelmethode kan echter lekkage van het radio-nuclide ontstaan, zowel in de patiënt (interne lekkage) als buiten de patiënt (externe lekkage). Deze lekkage vergroot het stralingsrisico van deze methode. Externe lekkage ontstaat bijvoorbeeld door een hoge tumorweerstand. Dit uit zich bijvoorbeeld bij de toediening van de microdeeltjes, waar bij de aansluiting van de naald en injectiespuit lekkage kan ontstaan. Interne lekkage kan ontstaan doordat microdeeltjes de weg van de minste weerstand volgen en dan bij omliggend gezond weefsel terecht kunnen komen. Een verhoogde doorbloeding van de tumor verhoogt het risico op lekkage wat veroorzaakt wordt door verspreiding via de bloedstroom. Een dunne naald en meerdere toedieningen met kleinere hoeveelheden microdeeltjes verkleint het risico op interne lekkage. [32]

### 3.2.2 *Radio-immunotherapie*

Bij radio-immunotherapie voor tumoren wordt een tracer met een specifiek tumor-geassocieerd antigeen gebruikt. Omdat de tracer zich kan binden aan een specifieke tumorcel, wordt daar een cytotoxische stralingsdosis afgegeven terwijl het gezonde normale weefsel zo veel mogelijk gespaard blijft. Deze therapie kan worden toegepast bij patiënten met vergevorderde neuro-endocriene tumoren (NET), zoals gastropancreatische tumoren (GEP), broncho-pulmonaire neuro-endocriene tumoren, pheochromocytoma en neuroblastomen. Verder zijn zeer positieve resultaten met radio-immunotherapie behaald bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom (zie hieronder) en gemetastaseerde melanomen. [30] Volgens Nederlandse en internationale experts is de toekomst van radio-immunotherapie groot. Het gaat er nu om voor meer typen tumoren specifieke tracers te vinden waaraan een radionuclide gebonden kan worden. Als nieuwe receptoren zijn gevonden hoeft hieraan

alleen nog een radionuclide aan gebonden te worden, aldus een Nederlandse expert. Patiënten die behandeld worden met radio-immunotherapie zullen opgenomen moeten worden: hun radioactieve excreta (zoals urine, zweet en faeces) kunnen niet op het reguliere riool geloosd worden omdat hierbij, zeker in de beginfase, de hiervoor geldende dosislimieten overschreden worden. Dit zal een grote invloed hebben op het beleid en de logistiek inzake het gebruik van radionucliden.

### *Lutetium-177*

De eerste studies voor de behandeling van castratieresistente prostaatkanker met bèta-straler Lu-177-PSMA (Lutetium 177 Prostate Specific Membrane Antigen) zijn veelbelovend. In Nederland zal naar verwachting een fase III-studie starten in 2019.

De eerste resultaten van deze behandeling laten zien dat de progressievrije overleving toeneemt in vergelijking met de huidige behandelingen (radiotherapie en/of chemotherapie). Deze behandeling van castratieresistente prostaatkanker lijkt ook kosteneffectiever te zijn in vergelijking met de huidige behandelingen. [43]

De PSMA-tracer zorgt ervoor dat het radionuclide Lu-177 naar alle plekken in het lichaam gaat waar zich PSMA bevindt. Dit betekent dat de tracer niet alleen naar de prostaat gaat, maar ook naar alle metastasen die ook PSMA uitscheiden, zoals lymfeklier- en botmetastasen. Hierdoor bestraalt het isotoop Lu-177 niet alleen de primaire tumor, maar ook de metastasen. Lutetium-177 vormt samen met Gallium-68-PSMA (Ga-68-PSMA) een theranostic. Door middel van een PET/CT-scan (Positron Emission Tomography/Computertomografie) met Ga-68-PSMA wordt bepaald of een behandeling met Lu-177-PSMA effectief zal zijn. Een behandeling bestaat uit meerdere toedieningen van Lu-177-PSMA in cycli van acht weken. De tot nu in de literatuur beschreven gemiddelde toegediende dosis is 5,5 MBq per toediening. De meest effectieve behandeling lijkt te liggen bij 3 cycli. [43] Volgens een Nederlandse expert zullen vier tot zes behandelingen volstaan. Lu-177 wordt onder meer uitgescheiden door de nieren. Een opname van de behandelde patiënt van vierentwintig uur is nodig om de urine die Lu-177 bevat te kunnen opvangen. Volgens een Nederlandse expert gaat deze behandeling een grote invloed hebben op het Nederlandse beleid ten aanzien van nucleaire behandeling met Lu-177-PSMA. Het is de verwachting dat vijf- a zesduizend patiënten per jaar in aanmerking komen voor een behandeling met Lu-177-PSMA. Als een maximaal aantal cycli van 6 wordt aangehouden, zou het aantal toedieningen per jaar in Nederland rond de dertigduizend liggen. Op dit moment is de infrastructuur in de Nederlandse ziekenhuizen er echter niet op berekend om deze grote aantallen patiënten te behandelen. Ook is het noodzakelijk dat de beschikbaarheid van het nuclide Lu-177 voldoende is. Uit studies blijkt dat veertig procent van de patiënten effectief reageren op therapie met Lu-177-PSMA. [35]

Een voorspelling van verschillende Nederlandse experts is dat Lu-177 ook voor behandelingen van andere tumoren geschikt is. Andere tracers moeten dan aan Lu-177 worden gekoppeld. De mogelijkheden zullen in de toekomst veelvuldig zijn, aldus de experts. Momenteel wordt onderzocht of Lu-177 ook gebruikt kan worden bij de behandeling van HPV-gerelateerde baarmoederhalskanker die terugkerend of gemetastaseerd is. [35]

### *Ac-225-PSMA*

In de literatuur wordt beschreven dat voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een behandeling met Lu 177-PSMA een behandeling met alfastraler Ac-225-PSMA een alternatief kan zijn. [44] Uit een case-studie is gebleken dat deze alfatherapie effectief lijkt te zijn. Een aanbeveling is om dit toe te passen bij een groot cohort. Ac-225 is echter niet op grote schaal beschikbaar; daarom zal dit niet op korte termijn plaatsvinden. [33]

### *Theranostics*

Het principe van theranostics in de nucleaire geneeskunde is gebaseerd op het gebruik van twee nucliden met dezelfde eigenschappen. Deze nucliden worden gelabeld aan dezelfde tracer, zodat ze zich in het lichaam vergelijkbaar gedragen. Het ene nuclide wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden en het andere voor therapeutische doeleinden. Het eerst afbeelden van tumoren kan bijvoorbeeld helpen voorspellen of een patiënt baat heeft bij de voorgestelde therapie. De combinatie van gerichte beeldvorming en therapie met theranostics zal een aanzienlijke bijdrage leveren aan de gepersonaliseerde geneeskunde. [30]





## 4 Bestralingstherapieën

Radiotherapie is de behandeling van kanker met behulp van ioniserende straling, ook wel bestraling genoemd. Ook goedaardige afwijkingen kunnen in aanmerking komen voor behandeling door middel van radiotherapie. De ioniserende straling brengt schade toe aan het DNA van de bestraalde cellen. Tumorcellen delen veelal sneller dan gezond weefsel en zijn daarom gevoeliger voor straling. Ook kunnen tumorcellen deze DNA-schade minder goed herstellen dan gezond weefsel. Dit leidt tot een eerdere celdood van de tumorcellen dan van de gezonde cellen. Door de stralingsdosis in verschillende delen in de tijd te geven (fracties), krijgt het gezonde weefsel de tijd om te herstellen. De tumorcellen krijgen niet voldoende tijd om te herstellen voor de volgende stralingsdosis komt en gaan hierdoor eerder dood. Ook wordt het gezonde weefsel zo veel mogelijk gespaard door de stralingsdosis vanuit verschillende richtingen te geven.

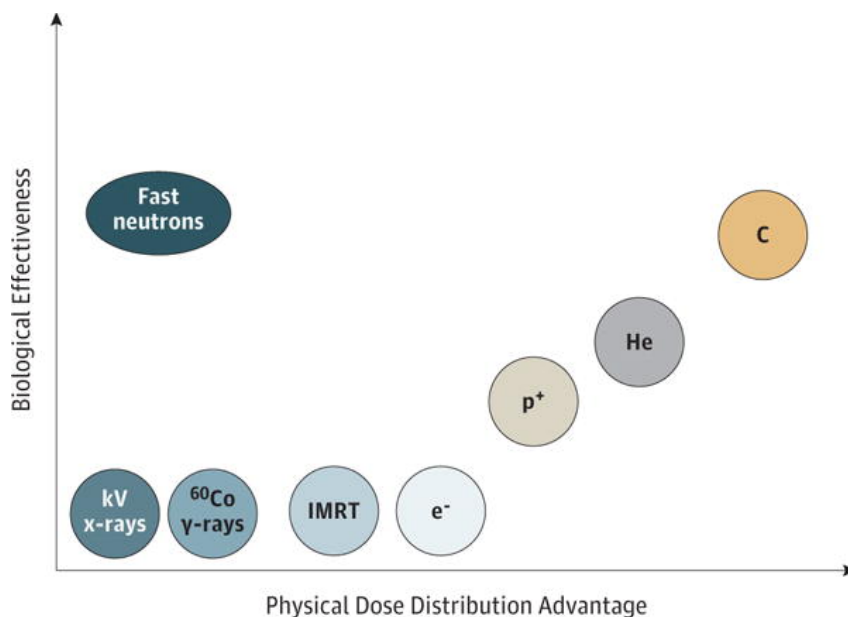
Radiotherapie kan zowel inwendig (brachytherapie) als uitwendig (teleradiotherapie) gegeven worden. Voor een bestralingsbehandeling kunnen verschillende soorten ioniserende straling gekozen worden. Welk soort straling wordt gekozen is afhankelijk van de locatie en diepte van de te bestralen tumor. De verschillende soorten ioniserende straling die gebruikt worden in de bestralingstherapie zijn onder andere: fotonen (gammastraling, röntgenstraling), elektronen, protonen, neutronen en koolstofionen.

Röntgenstraling wordt opgewekt door een lineaire versneller: elektronen zijn negatief geladen deeltjes, die worden opgewekt door een gloeidraad en vervolgens worden versneld in een versnellerbuis. Deze elektronen worden omgezet naar fotonen door de elektronen op een trefplaatje van enkele millimeters dik metaal (wolfram) te laten botsen. Een deel van de elektronenenergie die op het trefplaatje terechtkomt wordt omgezet in remstraling, een ander deel in fotonen en de rest in warmte. Na het trefplaatje wordt de bestralingsbundel gevormd door de primaire collimator. Filters zorgen ervoor dat de bundel de juiste intensiteitsverdeling van de fotonen krijgt. De ionisatiekamer monitort de afgegeven hoeveelheid stralingsdosis. Is de juiste hoeveelheid straling afgegeven, dan slaat het toestel automatisch af. De benodigde dosis per fractie wordt ingesteld in het toestel. De fotonenbundel krijgt verder vorm met behulp van diafragma's of een multileaf collimator. De fotonenbundel krijgt dan de meest passende contouren voor de te bestralen tumor; dit verschilt dus per tumor. In de lineaire versneller bestaat de mogelijkheid om het trefplaatje weg te schuiven, zodat een elektronenbundel blijft bestaan. De elektronen gaan dezelfde weg als de fotonen, maar gaan eerder een interactie met lucht aan. De elektronen verstrooien sneller dan fotonen. Dit wordt tegengegaan door een metalen tubus: dit is een verlengstuk van het bestralingsstelsel welke apart bevestigd wordt. Deze heeft op verschillende niveaus bundelbegrenzers, zodat de verstrooide elektronen worden ingevangen. Een loodplaatje met een opening onderaan de tubus bepaalt de vorm van de elektronenbundel voordat de bundel de patiënt intreedt. Door middel van een elektrisch veld worden de elektronen versneld richting

een metalen plaatje. Hier gaan ze wisselwerkingsprocessen aan waarbij fotonen ontstaan. Zonder metalen plaatje wordt alleen elektronenstraling opgewekt.

Gammastraling wordt uitgezonden door radioactieve bronnen. Radionucliden kunnen ook bèta- en alfastraling uitzenden. Deze soorten straling worden vaak toegepast in brachytherapie. De protonen voor protonentherapie worden versneld in een cyclotron of synchrotron en hebben andere fysische eigenschappen dan fotonen. Samen met de vergelijkbare koolstofionentherapie wordt dit ook wel hadrontherapie of heavy-ion therapy genoemd. Zie voor verdere toelichting hieronder in paragraaf 4.2.

In Figuur 10 is te zien dat de zware deeltjes zoals Helium (He) en Koolstof (C) biologische eigenschappen hebben waardoor DNA-schade als gevolg van deze deeltjes moeilijk is te repareren. Ze hebben een hogere biologische effectiviteit in vergelijking met de andere deeltjes.



*Figuur 10 Zware deeltjes hebben biologische eigenschappen waardoor de DNA-schade ten gevolge van deze deeltjes moeilijk te repareren is. Koolstof-ionen (C) hebben dezelfde biologische effectiviteit als snelle neutronen, maar betere fysische dosisverdeling, dankzij de Bragg-piek en de pencil-beam scanning. Protonen (p+) hebben eenzelfde dosisverdeling als koolstof-ionen (misschien iets slechter door de hoge laterale verstrooiing) en hebben een biologische effectiviteit vergelijkbaar met fotonen. <sup>60</sup>Co staat voor kobalt-60; e- staat voor elektronen; He voor helium; IMRT staat voor intensity-modulated radiotherapy. [45]*

## 4.1 Radiotherapie

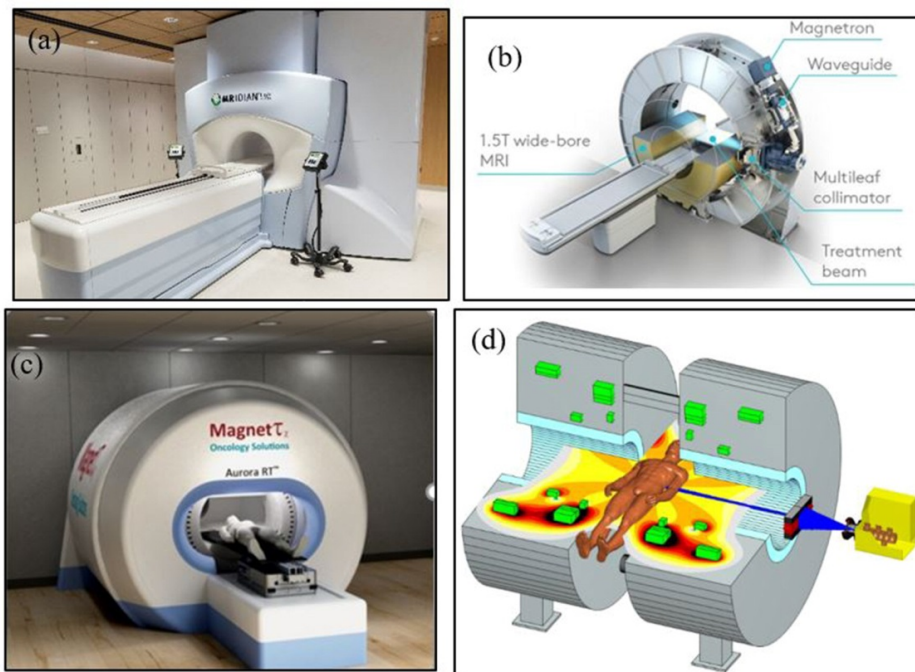
### Precisiebestraling

Precisiebestraling is een van de innovaties in de radiotherapie (bestraling met fotonen). Hieronder vallen Intensity-modulated radiation therapy (IMRT), Volumetric arc therapy (VMAT), Image guided radiation therapy (IGRT) en Stereotactic radiosurgery (SRS). Deze technieken maken tevens hypofractionering mogelijk. Bij hypofractionering wordt per fractie meer stralingsdosis gegeven, waardoor het aantal fracties verminderd kan

worden. Dit komt onder meer door de betere beeldvorming. Door stereotactische bestralingsmogelijkheden kunnen de bestralingsstoestellen nauwkeuriger hun dosis afgeven. Het omliggende gezonde weefsel wordt hierdoor zo veel mogelijk gespaard. Hypofractionering wordt onder andere toegepast bij de behandeling van prostaatkanker, bepaalde soorten longkanker en bepaalde soorten mammacarcinoom. Volgens een Nederlandse expert is de verwachting dat meer stereotactische bestralingsstoestellen worden geplaatst in Nederland.

#### MR-versneller

De MR-versneller (ook wel MR Linac genoemd) speelt een grote rol in de precisiebestraling, aldus Nederlandse experts van het UMC Utrecht en NKI/AVL. In augustus 2018 is de eerste patiënt bestraald met de MR Linac. [46] Met de MR-versneller is het mogelijk om het te bestralen gebied real-time te volgen gedurende de bestraling. Hierdoor kan een nauwkeurig en klein bestralingsveld worden gebruikt, waardoor bijkomende schade aan het gezonde weefsel beperkt wordt. Door de nauwkeurige en kleinere bestralingsvelden ten opzichte van conventionele radiotherapie, kan de dosis die gegeven wordt per fractie groter zijn. Hierdoor is het waarschijnlijk dat het aantal fracties naar beneden kan: hypofractionering (zie alinea hierboven). Een radiotherapeutische behandeling is hierdoor mogelijk in een tot vijf fracties in plaats van twintig. De tumoren die met deze techniek behandeld kunnen worden zijn vooral de bewegende tumoren in de romp, zoals pancreastumoren, colontumoren, longtumoren. Volgens een Nederlandse expert is de schatting dat zeventig tot tachtig procent van de patiënten die voor een radiotherapiebehandeling in aanmerking komen, voordeel zullen hebben bij het gebruik van de MR Linac. Volgens een andere Nederlandse expert is de verwachting dat de komende 20 jaar veel lineaire versnellers vervangen worden voor een MR-versneller.



Figuur 11 Voorbeelden van MR-versnellers: a) ViewRay MRIdian systeem, b) Elekta 1,5 T MRI-Linac, c) Alberta's Aurora RT systeem en d) Australisch (Sydney) MRI-systeem. [47]

Door de verdere toepassing van precisiebestraling en de klinische invoering van de MR-versneller zal een grote logistieke verandering ontstaan in de radiotherapie, aldus dezelfde Nederlandse expert. Een gevolg is dat meer patiënten bestraald kunnen worden op een bestralingstoestel per jaar. Ook hoeft de patiënt door de hypofractionering minder vaak naar het bestralingscentrum te komen. Daarbij is tevens de verwachting dat er minder bijwerkingen zullen ontstaan. Door deze ontwikkelingen kan in Nederland waarschijnlijk met minder bestralingstoestellen worden volstaan. Daartegenover staat dat de beschikbaarheid van beeldvormende technieken binnen de radiotherapie mogelijk zal moeten groeien. In Figuur 11 zijn van vier verschillende firma's MR versnellers te zien.

#### *Beeldvorming in de radiotherapie*

Door de betere beeldvorming zullen ook meer tumoren in aanmerking komen voor behandeling door middel van radiotherapie. Dit is ook het geval bij oligo-metastasen: deze kunnen door de nauwkeuriger bestraling afzonderlijk bestraald worden in plaats van een radiotherapeutische behandeling met grote velden. Ook zal gedurende een radiotherapeutische behandeling tussen de fracties door meer beeldvorming plaatsvinden, zodat het bestralingsplan aangepast kan worden aan de veranderde tumor als gevolg van de behandeling (adaptieve bestraling). Door deze ontwikkelingen komt een grotere druk te liggen op de medische beeldvorming, zowel vooraf als tijdens een bestralingsbehandeling. De verwachting is dan ook dat meer bestralingsruimtes uitgerust gaan worden met een volwaardige CT, al dan niet met een sliding gantry in plaats van een conebeam-CT zoals nu vaak het geval is, aldus Nederlandse experts.

#### *Dosimetrie*

In het werkveld radiotherapie wordt onderzocht of de mate van emissie van Cherenkovstraling gerelateerd kan worden aan de dosis die afgegeven wordt in de patiënt tijdens de radiotherapie. Onderzocht wordt of dit gebruikt kan worden in de patiëntendosimetrie in de radiotherapie. [48] Dit is nog in een onderzoeksfase.

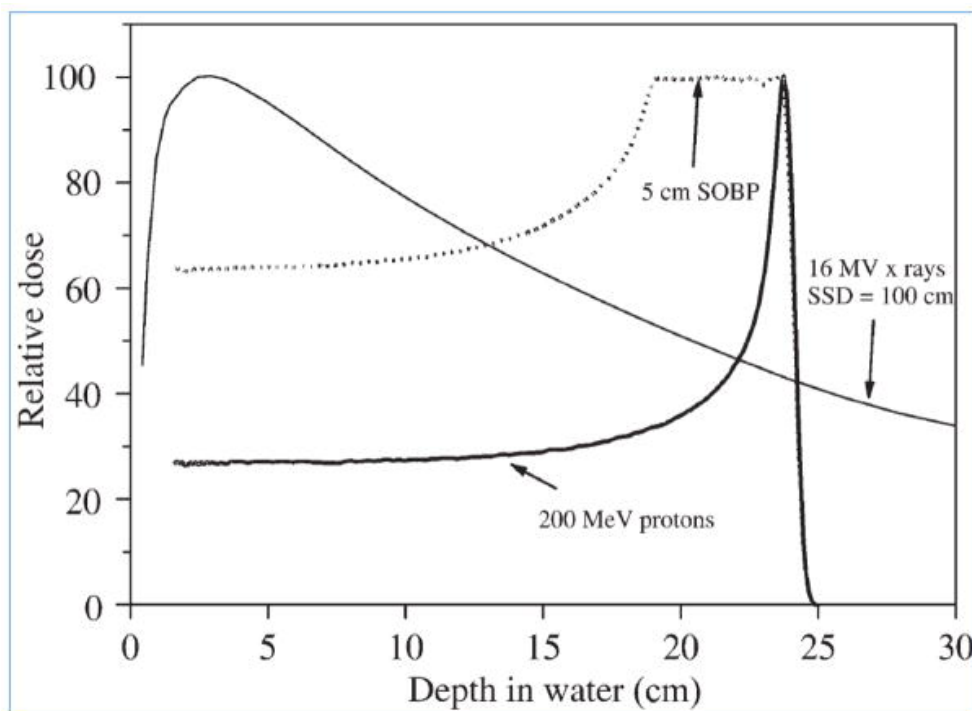
## **4.2 Deeltjestherapie**

Deeltjestherapie is een vorm van uitwendige bestraling. Hierbij wordt gebruikgemaakt van protonen of positieve ionen. De meest bekende vorm van deze bestraling is protonentherapie. Minder dan 1 procent van de patiënten wereldwijd wordt momenteel behandeld met protonen of zware deeltjes, maar het aantal is aan het groeien. Wereldwijd worden nieuwe centra geopend voor deze bestralingstherapieën. [49] Een proton is de (positief geladen) kern van een waterstofatoom, dus zonder de elektronenschil. Zware ionen zijn de nuclei van atomen met een zwaardere massa, bijvoorbeeld van koolstof, zuurstof en helium. De positief geladen ionenbundel wordt geproduceerd in de ionenbron. Voor protonen wordt waterstofgas gebruikt en voor koolstofionen wordt koolstofdioxide gebruikt. De ontstane ionen worden geïnjecteerd in het centrum van een cilindrische vacuümdoos. Hierna worden de ionen versneld door middel van een elektrisch veld. Een magneetveld, opgewekt door een sterke elektromagneet, laat de deeltjes in cirkelbanen rondgaan. Door het in het juiste tempo (hoogfrequent) omkeren van het elektrische

veld, blijven de deeltjes versnellen. Doordat de snelheid toeneemt, bewegen de deeltjes in een spiraal naar buiten. Hier worden ze via een opto-magnetisch bundelgeleidingssysteem getransporteerd naar de plaats van bestemming.

#### 4.2.1 Protonentherapie

Protonentherapie heeft een klinisch voordeel ten opzichte van radiotherapie. Dit komt door de specifieke dieptedosis-karakteristieken van protonen. Protonen met een zekere energie penetreren het weefsel, waarbij hun snelheid continu vertraagt als functie van de diepte. De mate van energieafgifte neemt aanvankelijk toe naarmate de snelheid afneemt. Dit wordt weergegeven in een zogenaamde Bragg-curve (de mate van energieafgifte als functie van de diepte). De specifieke diepte waar de protonen de meeste energie afgeven, wordt de Bragg-piek genoemd (zie Figuur 12). Na de piek is de energie van het proton nagenoeg op. Het gezonde weefsel achter de tumor krijgt hierdoor weinig tot geen stralingsdosis, dit in tegenstelling tot bestraling met fotonen. Een bundel fotonen geeft namelijk ook energie af aan het weefsel na de tumor. Het gezonde weefsel krijgt hierdoor een relatief hoge stralingsdosis. Een risico bij protonentherapie is dat als de Bragg-piek achter het gezonde weefsel ligt, de stralingsdosis grotendeels in het gezonde weefsel wordt gedeponereerd. Als de Bragg-piek centraal in de tumor ligt, wordt de achterkant van de tumor juist niet (genoeg) bestraald. Goede beeldvorming vooraf is daarom van belang, omdat het soort weefsel dat de protonen passeren de plaats van de Bragg-piek bepaalt.



Figuur 12 Diepte-dosiscurven van 200 MeV protonenbundels (gemoduleerd en met een 5 cm spread-out Bragg peak (SOBP)), vergeleken met een bundel röntgenstraling van 16MV (voor een  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  veld). De curves zijn in beide gevallen genormaliseerd tot 100 bij een maximale dosis. [49]

In Nederland zijn in 2018 twee protonencentra geopend, in Groningen en in Delft. In 2019 is in Maastricht ook een protonencentrum geopend. In Groningen staan twee protonenversnellers. In Delft staan drie versnellers, waarvan één speciaal voor oogtumoren. In Maastricht staat één protonenversneller.

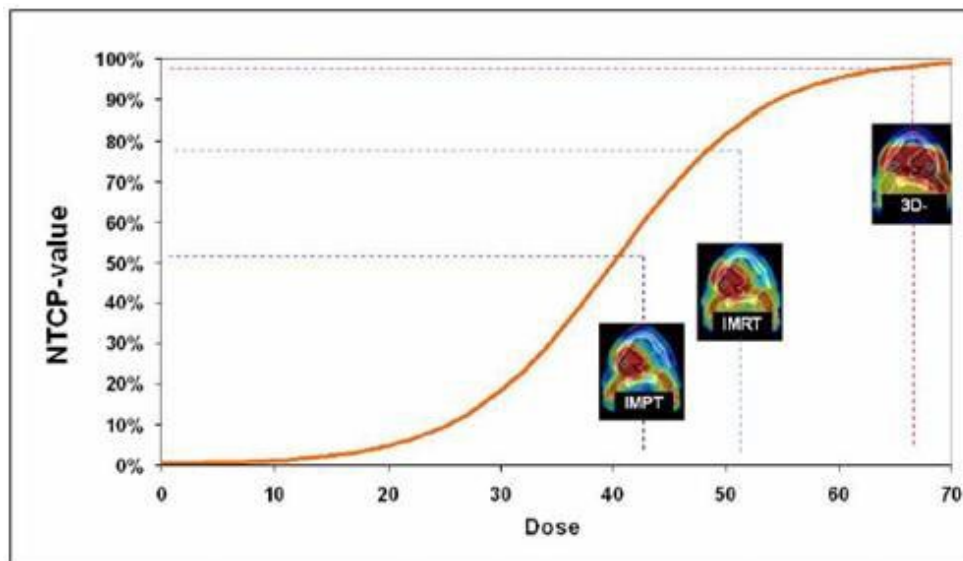
### *Apparatuur*

Alle tot nu in Nederland in gebruik zijnde protonenversnellers gebruiken een cyclotron. Protonen kunnen ook worden versneld door een synchrotron. Deze twee versnellermethoden voor protonentherapie zijn kostbaar en nemen veel ruimte in beslag. Daarom wordt onderzoek gedaan om een protonenversneller compacter te maken en daarbij ook minder kostbaar. Het compacter maken heeft ook als doel om een bestaande radiotherapiebunker te kunnen ombouwen naar een protonenbunker. Hierbij moet rekening gehouden worden met secundaire straling die ontstaat in de apparatuur, dit zorgt voor een dosisverhoging in de patiënt. Dit komt door het brede energiespectrum van een laser-aangedreven protonenbestralingstoestel met in het bijzonder de hoekverdeling van de protonen uit dit toestel. De secundaire straling kan vooralsnog niet voldoende afgeschermd worden in een (fotonen)radiotherapiebunker. Dit kan betekenen dat buiten de bunker de effectieve dosis boven de 0,1 mSv kan uitkomen. In het Bbs staat beschreven dat op enig punt buiten de locatie ten gevolge van de handelingen met ioniserende straling een effectieve dosis van 0,1 mSv in een kalenderjaar niet mag worden overschreden. Zie artikel 9.2.1 van het Bbs. [13] De resultaten laten zien dat het kiezen van meer efficiënte energiselectie noodzakelijk is bij laser-aangedreven protonenbestralingstoestellen. [50]

Volgens experts uit het UMC Groningen is het onderzoek naar een laser-aangedreven protonenbestralingsapparaat in een zeer experimentele fase. In de komende tien tot twintig jaar zien zij geen klinische toepassingen voor dit apparaat. De bestralingstijd van een laser-aangedreven bestralingstoestel is namelijk lang (10 tot 20 minuten); dit is een groot nadeel voor het gebruik in klinische setting. Zij geven ook aan dat compactere cyclotrons worden ontwikkeld. De vraag is of een laser-aangedreven protonentoestel dan nog noodzakelijk is.

### *Indicaties*

Standaard indicaties voor protonentherapie zijn pediatrische tumoren, intra-oculaire tumoren, chordoom/chondrosarcomen. In bijzondere gevallen komen patiënten met borstkanker, hoofd/halskanker, longkanker of prostaatkanker in aanmerking voor protonentherapie als in vergelijking met radiotherapie een effectievere stralingsdosis gegeven kan worden en/of met protonentherapie minder complicaties zullen worden verwacht. Aan de hand van modellen wordt dan de relatie tussen straling en complicaties weergegeven en wordt beslist of een patiënt in aanmerking komt voor protonentherapie (zie Figuur 13). Dit worden ook wel model-gebaseerde indicaties genoemd.



Figuur 13 De afbeelding laat de verschillen in dosisdistributie zien tussen IMPT, IMRT en 3D-bestralingstherapie, vertaald naar de mate van waarschijnlijkheid van de verwachte complicaties voor het gezonde weefsel. [51]

Daarnaast kan de preventie van het ontstaan van secundaire tumoren een indicatie zijn voor protonentherapie. Onder andere leeftijd en stralingsdosis zijn van invloed op het risico van het ontwikkelen van secundaire tumoren. Verder worden potentiële indicaties onderzocht door middel van gerandomiseerde studies; dit is een zeer kleine patiëntengroep. De verwachting van de experts van het UMC Groningen is dat er in de toekomst meer indicaties komen voor protonentherapie. In totaal mogen nu in Nederland per jaar 2200 patiënten behandeld worden met protonentherapie, verdeeld over vier centra. [52] De verwachting van de experts van het UMC Groningen is dat ieder jaar in Nederland 5500 patiënten in aanmerking zullen komen voor protonentherapie.

#### *Protonen/MR*

In het UMCG wordt onderzoek gedaan naar de klinische voordelen van MRI-geleide protonentherapie om te komen tot een optimaal PT-MR (protonentherapie/magnetische resonantie) ontwerp. De eerste vraag die de komende vijf jaar beantwoord gaat worden, is of een PT/MR-bestralingstoestel klinisch voordeel heeft, aldus de experts van UMC Groningen. In de komende jaren willen zij een PT-MR prototype ontwikkelen. [53]

#### *CT in protonentherapie*

CT-scans zullen bij protonentherapie net als in de radiotherapie van belang blijven, omdat de HU-waarden (Hounsfield Unit) de mate van verzwakking van de protonen geven en hier het bestralingsplan op wordt gebaseerd.

#### 4.2.2

#### *Carbon ion therapy*

Koolstofionentherapie (carbon ion therapy) valt onder bestralingstherapie met zware ionen. Wereldwijd is het bij 12 faciliteiten mogelijk om tumoren te bestralen met koolstofionen: vier in Europa: twee in Duitsland, een in Italië, een in Oostenrijk. [54] In Japan is de grootste

expertise aanwezig ten aanzien van koolstof ionen therapie. De eerste faciliteit is gebouwd in 1994. De klinische ervaring in Japan laat zien dat het een effectieve behandeling is voor verschillende typen tumoren, zoals adenocarcinomen, adenoïd cystisch carcinoma, maligne melanoma en verschillende soorten sarcomen, die vaak resistent zijn voor bestraling met fotonen. Koolstofionen hebben bijkomende fysische voordelen omdat ze zwaarder zijn dan protonen. Door hun zwaardere massa hebben zware ionen een beperkte zijwaartse verstrooiing en behouden ze hun richting als ze op een tumor zijn gericht. Dit heeft als resultaat een scherpe laterale begrenzing van de dosisafgifte. Koolstofionen hebben verder een scherpere dosis *fall off* dan protonen in de lengterichting. Bovendien activeren de koolstofionen de atoomkernen van het bestraalde weefsel door middel nucleaire interacties. De zo geïnduceerde, lokale radioactiviteit kan van buitenaf worden afgebeeld en worden gebruikt om de positie van de dosisafgifte te kunnen bepalen. Koolstofionen zijn wel iets schadelijker dan röntgenstraling in het gezonde weefsel. [45]



## 5 Conclusies en aanbevelingen

De meeste ontwikkelingen in de conventionele radiologie zijn gericht op dosisreductie en daarmee op verlaging van het stralingsrisico. Deze ontwikkelingen zorgen ervoor dat per onderzoek, de patiënt, de werknemer(s) en het publiek minder risico lopen bij het toepassen van deze nieuwe technieken. Andere ontwikkelingen zijn gericht op verhoging van de beeldkwaliteit, die op termijn ook tot dosisreductie kunnen leiden. Ook wordt gezocht naar afschermingsmaterialen die geen lood bevatten. Lood is namelijk toxisch voor mens en milieu. In de bescherming van de werknemer wordt gezocht naar afschermingsmaterialen die geen lood bevatten.

Ook in de computertomografie zijn de nieuwe ontwikkelingen (op termijn) gericht op dosisreducerende maatregelen, zoals iteratieve reconstructies, automatische kV-optimalisatie en het toepassen van artificiële intelligentie. Ook worden nieuwe acquisitiemethoden onderzocht, zoals photon counting CT, phase-contrast en darkfield CT. De eerste genoemde acquisitiemethode belooft een mogelijke dosisreductie ten opzichte van de huidige techniek. Voor de laatst genoemde methode is het belangrijk ervoor te waken dat de dosis niet hoger wordt dan bij de huidige technieken. Al deze nieuwe technieken in ogenschouw nemend, zal het in het algemeen per onderzoek veiliger worden voor patiënt, werknemer en publiek in de conventionele radiologie.

In de nucleaire diagnostiek is PET/MR in ontwikkeling. Onderzoek is gaande of nucliden kunnen worden gekoppeld aan chemotherapeutica om te beoordelen of de behandeling op de juiste plek in het lichaam komt. De beeldvormende toepassing van Cherenkovstraling gaat onderzocht worden, met de daarbij behorende risico's voor medewerkers en omgeving.

De grootste veranderingen ten opzichte van 5 jaar geleden vinden plaats op het gebied van de behandeling van kanker door ofwel nucleaire therapie ofwel radiotherapie.

In de nucleaire geneeskunde speelt deze verandering zich vooral af in de radio-immunotherapie. Gezien de voorspellingen van de Nederlandse experts gaat lutetium een grote rol spelen in de behandeling van prostaatkanker in Nederland. Ook radio-immunotherapie met alfastralers is in opkomst. Het gebruik van microsferen wordt verder toegepast met de radionucliden holmium-166 en yttrium-90. De opkomst van nieuwe therapieën met radionucliden kan betekenen dat nieuwe vergunningsaanvragen worden gedaan voor nucliden die tot op heden niet in Nederland worden gebruikt. Ook kan een nieuwe vergunningsaanvraag worden gedaan voor een al in Nederland gebruikt nuclide, alleen dan voor een nieuwe toepassing. Als de aantallen patiënten toenemen, zal de logistiek rondom deze therapieën misschien moeten veranderen. Tevens zullen dan nieuwe faciliteiten gebouwd moeten worden om aan de vraag te kunnen voldoen. Ook zal wellicht met deze nieuwe nucleaire toepassingen het stralingsrisico kunnen toenemen voor patiënt, werknemer en publiek.

In de radiotherapie is het door de verbeterde diagnostiek mogelijk om de tumor steeds nauwkeuriger te bestralen. Dit zorgt voor de mogelijkheid om de tumor een hogere stralingsdosis te geven met minder schade aan het omringende weefsel. Hierin speelt de MR-versneller een rol. Hierdoor is real-time beeldvorming tijdens de bestraling mogelijk. Daarnaast maakt de huidige beeldvorming het mogelijk om de eventuele metastasen van de tumor verderop in het lichaam beter af te beelden. Hierdoor is de mogelijkheid gekomen deze ook gericht te behandelen. Ook gaat automatische behandelplanning toenemen. Een aandachtspunt hierbij is de verantwoordelijkheid voor het goed uitvoeren van de plannen en de daarbij behorende controle op het proces. Bij de precisiebestraling hoort een risicoreductie, met name ten aanzien van de dosis van het gezonde weefsel.

Daarbij heeft protonetherapie zijn intrede gedaan in Nederland. In Groningen, Delft en Maastricht zijn protonencentra geopend. Het grootste voordeel van deze therapieën is de lage stralingsdosis voor het gezonde weefsel ten opzichte van radiotherapie. Wel moet opgemerkt worden dat een kleine afwijking van de maximale energieoverdracht van de gewenste locatie al snel grote gevolgen kan hebben. Ook is het ontmantelen van een deeltjestherapietoestel een risico, omdat het materiaal radioactief kan worden door gebruik van het toestel, bijvoorbeeld het beton van de muren en het staal aanwezig in de bestralingsruimte. Voor carbon ion therapy zijn wereldwijd verschillende centra geopend waaronder vier in Europa. Hier wordt verder onderzoek gedaan.

Gezien de voortdurende ontwikkelingen in de toepassingen van medisch-ioniserende straling, is het raadzaam regelmatig een update te doen van dit rapport. Zodat beleidsmakers kunnen inspelen op nieuwe ontwikkelingen en daarmee samenhangende beleids- en vergunningsvragen.

## 6 Dankwoord

De volgende personen zijn door ons geïnterviewd. Wij bedanken hen voor hun medewerking en het verstrekken van informatie.

- Prof. dr. M.G.E.H. Lam, Nucleair Geneeskundige bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht.
- Prof. dr. Ir. J.J.W. Lagendijk, professor en hoofd radiotherapeutische oncologie, radiologie en Nucleaire Geneeskunde fysica, afdeling radiotherapie Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. J.B. van De Kamer, klinisch fysicus afdeling radiotherapie bij het Nederlands Kanker Instituut / Antonie van Leeuwenhoekziekenhuis
- Dr. B.J. De Wit-van der Veen, technisch geneeskundige, afdeling nucleaire geneeskunde bij het Nederlands Kanker Instituut / Antonie van Leeuwenhoekziekenhuis
- Drs. H.A.M. Vanhauten, radiotherapeut-oncoloog bij het Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. Ir. A. Meijers, senior klinisch fysicus protonencentrum bij het Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. Ir. R.G.J. Kierkels, klinisch fysicus bij het Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. Ir. R.A. Bolt, senior klinisch fysicus bij het Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. E.I.M. Meijne, manager stralingsveiligheid, afdeling UMC-Staf patiëntenzorg, kwaliteit en veiligheid bij het Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. R.A.J. Nievelstein, (kinder)radioloog bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Prinses Máxima Centrum



## Bijlage 1: Zoekstrategie literatuur

Om nieuwe ontwikkelingen in de medische ioniserende straling te achterhalen, is een uitgebreide literatuurstudie gedaan. In twee literatuur-databases is gezocht:

Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)) en Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)).

Voor Pubmed is de onderstaande zoekcombinatie gebruikt:

*(ionising OR ionizing OR x-ray OR nuclear OR alpha OR beta OR gamma OR proton OR ion) AND (radiation OR irradiation) AND (patient OR ((occupational OR worker\* OR staff) AND (medical OR hospital OR healthcare))) AND (exposure OR dose OR dosimetr\*) AND (new OR latest OR recent OR future) AND (safety OR risk OR hazard OR \*protection) AND (\*therapy OR \*therapeutic OR diagnosis OR \*diagnostic OR radiologic\* OR radiopharma\* OR (nuclear medicine)) [limits: last 5 years, English or Dutch, title or abstract]*

Dit leverde 159 artikelen op.

Voor Scopus is onderstaande zoekcombinatie gebruikt:

*(ABS((ionising OR ionizing OR x-ray OR nuclear OR alpha OR beta OR gamma OR proton OR ion) AND (radiation OR irradiation) AND (patient OR((occupational OR worker\* OR staff) AND (medical OR hospital OR healthcare))))AND (exposure OR dose OR dosimetr\*)) AND SUBJAREA(mult OR agri OR bioc OR immu OR neur OR phar OR mult OR ceng OR CHEM OR comp OR eart OR ener OR engi OR envi OR mate OR math OR phys OR mult OR arts OR busi OR deci OR econ OR psyc OR soci) AND PUBYEAR AFT 2005) AND ((new OR latest OR RECENT OR future) AND (safety OR risk OR hazard OR \*protection) AND (\*therapy OR \*therapeutic OR diagnosis OR \*diagnostic OR radiologic\* OR radiopharma\* OR (nuclear medicine))) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE, "re")) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English"))*

Dit leverde 1147 artikelen op.

Een selectie van de gevonden artikelen is gemaakt op basis van titel. Van de geselecteerde artikelen is het abstract gelezen en op basis van het abstract is opnieuw geselecteerd. De uiteindelijk geselecteerde artikelen zijn in hun geheel bestudeerd: zie de referentielijst.

## Bijlage 2: Nuclidentabel

De nucliden zijn gecategoriseerd op SPECT-onderzoek (Single Photon Emission Computed Tomography), PET (Positron Emissie Tomografie), nucleaire therapie en brachytherapie. Onder in de tabel zijn de tot nu toe gebruikte theranostics genoemd; deze techniek wordt na de tabel toegelicht. In de tabel is verder aangegeven waarvoor het nuclide onder meer in gebruik is. Ook geeft de tabel het huidige gebruik weer in Nederland, voor zover bekend is en van toepassing. Daarnaast wordt het verwachte toekomstige gebruik weergegeven in Nederland. Exacte aantallen kunnen hierin niet gegeven worden; wel is aangegeven of een nuclide in gebruik stijgt, stabiel blijft of daalt. Deze informatie is onder meer verkregen uit twee rapporten die eerder door het RIVM gepubliceerd zijn. [3-5] Daarnaast zijn verschillende artikelen geraadpleegd. [30-39] Deze informatie is getoetst bij verschillende experts en is zo nodig aangepast.

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>SPECT</b>					
<b>99mTc</b>	Gamma	51% van de beschreven onderzoeken in de richtlijnen van de NVNG worden uitgevoerd met, zoals botscan, schildklierscan, myocardscan	zeer veel	lichte stijging	Lichte stijging, met name door landen waar nucleaire geneeskunde in opkomst is.
<b>123I</b>	Gamma	afbeelden van de zenuwvoorziening van de hartspier, dynamische nierscintigrafie, mIBG, schildklier, bijschildklier, jodium-uptake, total body	weinig	onbekend	Preklinische studies zijn gaande of het theranostic <sup>123</sup> I / <sup>131</sup> I voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom geschikt is. Een probleem is de geabsorbeerde dosis in melaninerijke weefsels, zoals de huid, donkere ogen en de hersenen.

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>131I</b>	Gamma	mIBG, meting van nierfunctie, bijnier, jodium uptake, total body	Veel	stabiel	
<b>111In</b>	gamma	kinetiek bloedplaatjes, leucocytsintigrafie, cisternae scintigrafie, somatostatine receptor scintigrafie, gelabeld met SSRT is het mogelijk voor stadiëring, therapieplanning en follow-up NEN-GEP tumoren	weinig	daalt sterk	111 In SSRT SPECT is inferieur aan 68 Ga somatostatin (bijv. DOTATATE) PET voor NEN-GEP tumoren.
<b>67Ga</b>	gamma	maligne lymfomen, cardiale sarcoïdose, nierinfectie, focus koorts, interstitiële longafwijkingen	weinig	daalt sterk, zal verdwijnen	
<b>186Re</b>	gamma	zelfde chemie als 99mTc, maar veel duurder; voornamelijk gebruik voor gewrichten	weinig	stabiel, potentieel stijging	
<b>81mKr</b>	gamma	ventilatiescintigrafie	weinig	stabiel	Vervangt 133 Xe.
<b>51Cr</b>	gamma	detectie van gastro-intestinaal eiwitverlies, erythrocyten en meting plasmavolume, overlevingstijd erythrocyten	weinig	stabiel	

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>75Se</b>	gamma	gal malabsorptie-test	weinig	stabiel	
<b>14C</b>	bèta	gal ademtest, ureum ademtest	weinig	stabiel	
<b>111In</b>	gamma	somatostatin receptorscintigrafie, bloedplaatjeskinetiek, leucocyten-scintigrafie	weinig	interesse neemt sterk af	
<b>133Xe</b>	gamma	ventilatie-onderzoek	weinig	daalt sterk	Vervangen door 81 Kr.
<b>195mPt</b>	gamma	onderzoek	weinig	weinig	Experimenteel. Wordt ingebouwd in chemotherapeuticum, zodat in beeld gebracht kan worden waar de chemotherapie heen gaat in het lichaam. Ook zendt het auger-elektronen uit, wat interessant is voor de behandeling van botaandoeningen.
<b>PET</b>					
<b>18F</b>	positronen, Cherenkov-straling	meerdere toepassingen bijv. detectie van tumoren welke een verhoogde glucoseopname hebben, detectie van ontstekingen in het lichaam	veel	stijging	Stijging i.v.m. nieuwe indicaties en nieuwe techniek, whole body PET.



Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>68Ga</b>	positronen, Cherenkov-straling	maligne lymfomen, cardiale sarcoïdose, nierinfectie, focus koorts, interstitiële longafwijkingen; NET van het GEP systeem; theranostic met <sup>177</sup> Lu voor prostaatkanker	weinig	stijging	Hoge potentie als PET-nuclide, maar vervangt niet alle <sup>18</sup> F-nucliden. Stijging door nieuwe indicaties en nieuwe techniek, whole body PET (wordt niet alleen bij gemetastaseerd prostaatkanker gebruikt, maar ook bij primair prostaatkanker).
<b>89Zr</b>	positronen	onderzoek	weinig	alternatief voor <sup>124</sup> I	Eerste menselijke studie met <sup>89</sup> Zr gelabeld atezolizumab middels PET, met als doel te onderzoeken of therapie effectief is. Verder verwachting van expert dat dit alleen verder gebruikt gaat worden in onderzoek, omdat het kostbaar is en de stralingsbelasting hoog is voor de patiënt.
<b>64Cu</b>	positronen	PET-tracer in ontwikkeling	weinig	alleen lokaal beschikbaar, potentiële stijging	Nadeel is de lange halveringstijd (13 uur) en daardoor de relatief hoge stralingsbelasting voor de patiënt. In NL geen instituut dat dit kan leveren.
<b>86Y</b>	positronen	onderzoek	onderzoek	onbekend	Niet beschikbaar; duur.
<b>82Rb</b>	positronen	myocardperfusie	weinig	stijgt	
<b>13N</b>	positronen	myocardperfusie	weinig	onbekend	Alleen mogelijk als betreffend ziekenhuis een cyclotron heeft, want het heeft een korte halfwaardetijd van 10 minuten.

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>15 O</b>	positronen	myocardperfusie	weinig	onbekend	Alleen mogelijk als betreffende ziekenhuis een cyclotron heeft, want heeft korte halfwaardetijd van 2 minuten.
<b>124I</b>	positronen	PET schildklier beeldvorming / mIBG-PET	weinig	onbekend	PET schildklier beeldvorming / kan ook gebruikt worden voor planning van 131I mIBG therapie; hoge patiëntdosimetrie. Wanneer mogelijk zou dit nuclide vervangen moeten worden door 89 Zr.
<b>152Tb</b>	positronen	in ontwikkeling als nuclide voor PET	experimenter	onbekend	
<b>44Sc</b>	positronen	botmetastasen	experimenter	onbekend	
<b>Therapie</b>					
<b>186Re</b>	bèta	botmetastasen	weinig	stabiel	Geen alternatief.
<b>177Lu</b>	bèta en gamma	<b>PSMA:</b> prostaatkanker en metastasen <b>Dotatate:</b> neuro-endocriene tumoren van het GEP systeem	weinig	zeer sterke stijging	Theranostic met 68 Ga; verwachting is dat andere antilichamen ook gelabeld kunnen worden aan Lu, waardoor ook andere kankersoorten in aanmerking komen voor behandeling met Lu. In verband met nieuwe behandelmethode prostaatcarcinoom met Lu-177-PSMA wordt een sterke stijging

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
					verwacht, aldus Nederlandse experts. Gelabeld met zoledronate heeft het een hoger absorptievermogen in het bot dan 153 Sm (98 % versus 67%).
<b>90Y</b>	bèta	gewrichten, radio-embolisatie lever (SIRT), Zevalin, NET van GEP systeem (DOTATATE)	weinig	stabiel	Voor gebruik met DOTATATE is 177 Lu minder nefrotoxisch dan 90Y, daarom heeft 177 Lu DOTATATE voorkeur bij radio-immunotherapie.
<b>188Re</b>	bèta en gamma	botmetastasen prostaatkanker	weinig	potentiële stijging	
<b>89Sr</b>	bèta	botmetastasen prostaatkanker	weinig	daalt	
<b>153mSm</b>	gamma	botmetastasen prostaatkanker	weinig	stabiel	
<b>131I</b>	bèta	schildkliertherapie / neuro-endocriene tumoren (mIBG)	veel	stijging / stabiel	Preklinische studies zijn gaande of het theranostic 123 I /131I geschikt is voor de behandeling van gemetastaseerd melanoom. Een probleem is de geabsorbeerde dosis in melaninerijke weefsels, zoals de huid, donkere ogen, en de hersenen.
<b>166Ho</b>	bèta	radio-embolisatie lever middels microsferen	weinig	stijging	Volgens een Nederlandse expert is de verwachting 400 toedieningen per jaar.

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>212Pb</b>	bèta	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	Fase I-studie naar 212 Pb gaat starten.
<b>117mSn</b>	gamma	pijnbehandeling bij botmetastasen, synovectomie	weinig	stabiel	
<b>32P</b>	bèta	bloedziekte, maligne ascites	weinig	stabiel	
<b>169Er</b>	bèta	gewrichten	weinig	stabiel, potentiële stijging	
<b>67Cu</b>	bèta	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	
<b>46Sc</b>	bèta	palliatieve behandeling van botmetastasen	experimenteel	onbekend	Gelabeld met zoledronate heeft het een hogere absorptie vermogen in het bot dan 153 Sm (82% versus 67%).
<b>47Sc</b>	bèta	palliatieve behandeling van botmetastasen	experimenteel	onbekend	Experimenteel artikel: Theranostics in nuclear medicine practice.
<b>211At</b>	alfa	behandeling van kanker (glioblastoma)	experimenteel	onbekend	Onderzoek naar alfastralers in therapie is in opkomst. Thorium is in ontwikkeling bij Bayer. Bi en Ac zijn niet in grote hoeveelheden verkrijgbaar en daardoor niet geschikt om onderzoek naar te doen, aldus een Nederlandse expert. De verwachting is dat meer antilichamen gelabeld kunnen
<b>212Bi</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	
<b>213Bi</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenteel	onbekend	
<b>222Rn</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-	experimenteel	onbekend	

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
		immunotherapie			worden aan Th, waardoor ook andere kankersoorten met thorium behandel kunnen worden (bron website Bayer).
<b>223Ra</b>	alfa	botmetastasen prostaatkanker	weinig	weinig	
<b>225Ac</b>	alfa	behandeling van kanker (leukemie, prostaat PSMA-617)	experimenter	onbekend	
<b>149Tb</b>	alfa	in ontwikkeling als nuclide voor radio-immunotherapie	experimenter	onbekend	
<b>227Th</b>	alfa	non-Hodgkin lymfoom, verwachting is dat meer antilichamen gelabeld kunnen worden aan Th, waardoor ook andere kankersoorten met thorium behandel kunnen worden	experimenter	onbekend	
<b>Theranostics</b>					
<b>86Y/90Y</b>	zie betreffende nucliden	zie betreffende nucliden	zie betreffende nucliden	zie betreffende nucliden	Zie betreffende nucliden.
<b>68Ga/177Lu</b>					
<b>64Cu/67Cu</b>					
<b>44Sc/47Sc</b>					
<b>124I/131I</b>					
<b>123I/131I</b>					
<b>44Sc/177Lu</b>					
<b>99mTc/188Re</b>					
<b>152Tb/149Tb</b>					
<b>155Tb/149Tb</b>					

Nuclide	Soort straling	Toepassing in o.a.	Gebruik heden	Toekomstig gebruik (stijgt/stabiel/daalt)	Opmerkingen
<b>Brachytherapie</b>					
<b>106Ru/106Rh</b>	bèta				
<b>125I</b>	gamma	prostaat / markerzaadjes	standaard	stabiel/ stijgt	Door komst ander markermateriaal (bijv. met behulp van magnetisme) is de verwachting dat het gebruik van 125 I als markerzaadje verdwijnt.
<b>198Au</b>	bèta		lijkt niet meer gebruikt te worden	onbekend	
<b>Ir 92</b>	bèta	brachy-HDR-apparaat: baarmoeder/hals, vagina, blaaswand, slokdarm	standaard	stabiel	
<b>60Co</b>	gamma	kalibratienuclide voor gammacamera's; externe radiotherapie (gammaknife)	standaard	stabiel	

## Afkortingenlijst

Ac	Actinium
AI	Artificial Intelligence
ANVS	Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming
At	Astaat
Au	Goud
Bi	Bismut
C	Koolstof
CNN	Convolutional neural network
Cr	Chroom
CT	Computed Tomografie
Cu	Koper
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DL	Deep learning
Er	Erbium
F	Fluor
Ga	Gallium
Ho	Holmium
I	Jodium
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IGRT	Image-guided radiation therapy
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy
In	Indium
Ir	Iridium
Kr	Krypton
Lu	Lutetium
ML	Machine learning
MR	Magnetische resonantie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
P	Fosfor
Pb	Lood
PET	Positronemissietomografie
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
Pt	Platinum
Ra	Radium
Re	Renium
Rh	Rodium
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Rn	Radon
Ru	Ruthenium
Se	Selenium
Sm	Samarium
Sn	Tin
SOBP	Spread-out Bragg peak
SPECT	Single photon emission computed tomography
Sr	Strontium
SRS	Stereotactic radiosurgery
Tb	Terbium
Tc	Technetium
VMAT	Volumetric arc therapy

Xe  
Y  
Zr

Xenon  
Yttrium  
Zirkonium



## Referenties

1. Website medische stralingstoepassingen RIVM, <https://www.rivm.nl/medische-stralingstoepassingen>
2. De Waard-Schalkx IR, Recent developments in medical techniques involving ionising or non-ionising radiation: update 2014. 2015.
3. Roobol LP, et al., Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland, Huidige situatie en toekomstverkenning (RIVM Rapport 2017-0063). RIVM, 2017.
4. Roobol LP, De Waard IR, Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische isotopen Uitbreiding op RIVM Rapport 2017-0063. Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland: Huidige situatie en toekomstverkenning (RIVM Briefrapport 2018-0075). 2018.
5. Roobol LP, De Waard IR, Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden: Uitbreiding op RIVM Rapporten 2017-0063 en 2018-0075. 2019.
6. Van der Reijden A, Laheij GMH, Kok-Palma Y, Nucleair-geneeskundige therapieën: potentiële blootstelling voor derden: Dosisberekeningen als basisinformatie voor de herziening van maatregelen en leefregels. RIVM, 2018.
7. Seibert JA, Projection X-ray Image, Radiography, Mammography, Fluoroscopy. Health Physics, 2019. Volume 116(Issue 2): p. 148-156.
8. Renger BC, Toth V, Mentrup D, Jockel S, Lohöfer F, Schwarz M, Rummeny EJ, Noël PB, Evaluation of dose reduction potentials of a novel scatter correction software for bedside chest x-ray imaging. 2016.
9. Eloit L, et al., Novel X-ray imaging technology enables significant patient dose reduction in interventional cardiology while maintaining diagnostic image quality. Catheter Cardiovasc Interv, 2015.
10. Perks TD, et al., Filtration to reduce paediatric dose for a linear slot-scanning digital x-ray machine. Radiation Protection Dosimetry, 2015. 167(4): p. 552-561.
11. Morel B, Moueddeb S, Blondiaux E, Richard S, Bachy M, Vialle R, Ducou Le Pointe H, Dose, image quality and spine modeling assessment of biplanar EOS micro-dose radiographs for the follow-up of in-brace adolescent idiopathic scoliosis patients. European Spine Journal, 2018. 27(5): p. 1082-1088
12. Sung KH, et al., Performances of a protector against scattered radiation during intraoperative use of a C-arm fluoroscope. Journal of Radiological Protection, 2016. 36(3): p. 629-640.
13. Rijksoverheid, Besluit basisveiligheidsnormen stralingsbescherming, ontwerptekst van 21 maart 2017.
14. Website Lenntech schadelijke stoffen, lood; <https://www.lenntech.nl/schadelijke-stoffen/lood.htm>; bezoekdatum 27-06-2019.
15. Adliene D, et al., Evaluation of new transparent tungsten containing nanocomposites for radiation protection screens. Radiation Protection Dosimetry, 2015. 165(1-4): p. 406-409.

16. Buytaer D, Eloo L, Maut M, Driegh B, Gheeraer P, Taeyman Y, Bache K, Evaluation of patient and staff exposure with state of the art X-ray technology in cardiac catheterization: A randomized controlled trial. *Interv Cardiol*, 2018.
17. Inscoe CR, Platin E, Mauriello SM, Broome A, Mol A, Gaalaas LR, Regan Anderson MW, Puett C, Lu J, Zhou O, Characterization and preliminary imaging evaluation of a clinical prototype stationary intraoral tomosynthesis system. *Medical Physics*, 2018. 45(11): p. 5172-5185.
18. Wen D, et al., Enhanced coronary calcium visualization and detection from dual energy chest x-rays with sliding organ registration. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2018. 64: p. 12-21.
19. Gargani L and Picano E, The risk of cumulative radiation exposure in chest imaging and the advantage of bedside ultrasound. *Crit Ultrasound J*, 2015. 7: p. 4.
20. Stokes OM, et al., Reducing radiation exposure in early-onset scoliosis surgery patients: novel use of ultrasonography to measure lengthening in magnetically-controlled growing rods. *Spine J*, 2014. 14(10): p. 2397-404.
21. Merel B, De houding van de radioloog ten opzichte van artificiële intelligentie. *Memo RAD*, 2018. 2.
22. Copeland M, What's the Difference Between Artificial Intelligence, Machine Learning, and Deep Learning? Website NVIDIA, 2016.
23. Huisman M, Van de Weijer M, Algra PR, Ranschaert E, Artifiële Intelligentie moet in opleiding tot radioloog. *MEMO RAD*, 2018. jaargang 23 - nummer 2 - zomer 2018.
24. Willeminck MJ, P.B.N., The evolution of image reconstruction for CT - from filtered back projection to artificial intelligens. *European Radiology*, 2018.
25. Ideguchi R, et al., The present state of radiation exposure from pediatric CT examinations in Japan - What do we have to do? *Journal of Radiation Research*, 2018. 59: p. ii130-ii136.
26. Mei K, Kopp FK, Bippus R, Köhler T, Schwaiger BJ, Gersing AS, Fehringer A, Sauter A, Münzel D, Pfeiffer F, Rummeny EJ, Kirschke JS, Noël PB and Baum T, Is multidetector CT-based bone mineral density and quantitative bone microstructure assessment at the spine still feasible using ultra-low tube current and sparse sampling? *European radiology*, 2017. 27(Computed Tomography): p. 5261-5271.
27. Weitkamp T, David C, Bunk O, Bruder J, Cloetens P, Pfeiffer F, X-ray phase radiography and tomography of soft tissue using grating interferometry. *European Journal of radiology*, 2008. 68(3): p. S13-S17.
28. Willeminck MJ, Persson M, Pourmorteza A, Norbert J, Fleischmann D, Photon-counting CT: Technical Principles and clinical prospects. *Radiology*, 2018. Vol. 289, No. 2.
29. Labriet H, et al., Significant dose reduction using synchrotron radiation computed tomography: first clinical case and application to high resolution CT exams. *Scientific Reports*, 2018. 8(1).

30. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, Bundschuh RA, Schönberger S, Gonzalez-Carmona M, Feldmann G, Ahmadzadehfar H, Essler M, Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets and Therapy*, 2017. 10: p. 4821-4828.
31. Meredith R, et al., Dose escalation and dosimetry of first-in-human alpha radioimmunotherapy with <sup>212</sup>Pb-TCMC-trastuzumab. *J Nucl Med*, 2014. 55(10): p. 1636-42.
32. Bakker RC, et al., Intratumoral treatment with radioactive beta-emitting microparticles: a systematic review. *J Radiat Oncol*, 2017. 6(4): p. 323-341.
33. Kojima S, et al., Present and future prospects of radiation therapy using alpha-emitting nuclides. *Dose-Response*, 2018. 16(1).
34. Rösch F, Herzog H and Qaim SM, The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair <sup>86</sup>Y and <sup>90</sup>Y. *Pharmaceuticals*, 2017. 10(2): p. 1-28.
35. Phaeton R, et al., Beta emitters rhenium-188 and lutetium-177 are equally effective in radioimmunotherapy of HPV-positive experimental cervical cancer. *Cancer Medicine*, 2016. 5(1): p. 9-16.
36. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Zwaagstra O, Codée-van der Schilden K, Vegt E, Vogel WV, Preclinical imaging characteristics and quantification of Platinum-195m SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017. Volume 44,(8).
37. Huclier-Markai S, Alliot C, Kerdjoudj R, Mouglin-Degraef M, Chouin N, Haddad F, Promising Scandium Radionuclides for Nuclear Medicine: A Review on the Production and Chemistry up to In Vivo Proofs of Concept. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2018. 33.
38. Bensch F et al., <sup>89</sup>Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nature Medicine*, 2018. volume 24: p. 1852-1858.
39. *Nucleair Nederland, Medische Isotopen, belang voor de wereld en kansen voor Nederland, maart 2017. Tweede druk, april 2017. 2017.*
40. Ciprian Catana MD, Principles of Simultaneous PET/MR Imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 2017. 25(2): p. 231-241.
41. Catalano OA et al., An overview of PET/MR, focused on clinical applications. *Abdominal Radiology*, 2016. *Abdom Radiol* (2017) 42:631-644.
42. Dual detector combines nuclear and fluoroscopic imaging. website physicsworld, 2019.
43. Kesavan M, Turner H, Meyrick D, Yeo S, Cardaci G and Lenzo NP, Salvage Radiopeptide Therapy of Advanced Castrate-Resistant Prostate Cancer with Lutetium-177-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen: Efficacy and Safety in Routine Practice. *Cancer Biotherapy And Radiopharmaceuticals*, 2018. Volume 33, Number 7, 2018.
44. Kratochwil C et al., Targeted alpha-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>225</sup>Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med* 2017; 58:1624-1631, 2017. 2017 58.

45. Pompos A, Durante M, Choy H, Heavy Ions in Cancer Therapy. *JAMA Oncology*, 2016: p. 1539-1540.
46. Website UMC Utrecht, MR-linac: nieuwe manier van bestralen bij kanker. 22-08-2018.
47. Das IJ, P., FACR, FASTRO, McGee KP, PhD, FAAPM, Tyagi N, PhD and Wang H, PhD, Role and future of MRI in radiation oncology. *British Institute of Radiology*, 2019. 92(1094).
48. Zlateva Y, Muir BR, Seuntjens JP, El Naqa I, Cherenkov emission - based external radiotherapy dosimetry: II. Electron beam quality specification and uncertainties. *Medical Physics*, 2019.
49. Mohan R, Grosshans D, Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017. 109: p. 26-44.
50. Faby S and Wilkens JJ, Assessment of secondary radiation and radiation protection in laser-driven proton therapy. *Zeitschrift fur Medizinische Physik*, 2015. 25(2): p. 112-122.
51. Technopolis Group, European study on medical, industrial and research applications of nuclear and radiation technology EU publications, 2018.
52. Minister van Volksgezondheid, Regeling protontherapie. 2013.
53. Website:  
<https://www.umcgradiotherapie.nl/en/research/medical-physics-research>
54. Website: Particle Therapy Co-Operative Group,  
<https://www.ptcog.ch/>



**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*