

**NUCLEAIRE GENEESKUNDE:
SCHIJN OF WERKELIJKHEID ?**

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of op enige andere manier zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

©1992 E.P. Krenning
ISBN 90 5410 129 6

Uitgegeven door: A.A. Balkema Uitgevers B.V., Postbus 1675, 3000 BR Rotterdam.

NUCLEAIRE GENEESKUNDE: SCHIJN OF WERKELIJKHEID?

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de nucleaire geneeskunde,
in het bijzonder de nucleaire endocrinologie
aan de Faculteit der Geneeskunde en
Gezondheidswetenschappen
van de
Erasmus Universiteit te Rotterdam
vanwege het
Academisch Ziekenhuis Rotterdam
op 2 april 1992

door

DR. E.P. KRENNING



A.A. BALKEMA / ROTTERDAM / 1992

Wat is een professor?
"Iemand die tot honderd kan tellen"

Justine, juni 1990

Mijnheer de Rector Magnificus,

Mijne Heren Voorzitters en Leden van de Raden van Bestuur en Toezicht van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam,

Zeer gewaardeerde toehoorders,

Deze oratie vindt plaats exact twee jaar na mijn benoeming tot hoogleraar. Met het uitspreken van een rede aanvaardt men publiekelijk het ambt van hoogleraar. U zult zich nu waarschijnlijk afvragen of ik daarvoor twee jaar bedenktijd nodig had. Het antwoord is eenvoudig ontkennend. Twee feiten hebben mij namelijk tot dusver weerhouden van deze rede. Allereerst een wetenschappelijke ontwikkeling op de afdeling nucleaire geneeskunde van het AZR, waarvoor wij alle zeilen hebben moeten bijzetten. Ten tweede, door de spanning in het Midden Oosten moest helaas het wereldschildkliercongres, dat in Jeruzalem was gepland, worden afgezegd. Normaal heeft men vijf jaar de tijd voor de organisatie van dit congres. De Rotterdamse schildkliergroep werd door de gastheer van dit congres, te weten de Europese Schildklier Associatie, verzocht de naam van deze associatie hoog te houden door dit congres alsnog door te laten gaan en wel in Nederland. Voor de organisatie van dit congres hadden wij niet meer dan vijf maanden. U zult dadelijk vernemen, dat het uitstel van deze oratie ook voordelen heeft voor dit moment.

Nucleaire Geneeskunde: schijn of werkelijkheid

Dames en Heren, waarom de titel 'Nucleaire Geneeskunde: schijn of werkelijkheid?' Dit specialisme heeft al een tijd de schijn tegen. Ik zal u dit uitleggen en mij hierbij geheel beperken tot de Rotterdamse situatie. Ik zal dit allereerst belichten vanuit de belangrijkste persoon van het ziekenhuis, de patiënt. Als klinicus valt het mij steeds weer op dat de patiënt geen flauw idee heeft wat het principe en de eventuele werkelijke gevaren van een nucleair geneeskundig onderzoek zijn. Dit zal zeer waarschijnlijk te maken hebben met het feit dat dit specialisme zich te weinig profileert en als dit zich voordoet, is het meestal om zich te verdedigen tegen de vermeende gevaren van ioniserende straling, zoals deze toegepast wordt in dit vak. Laten wij tevens eens nagaan hoe de patiënt letterlijk de weg gewezen wordt naar de afdeling nucleaire geneeskunde. In de centrale hal van het Dijkzigt ziekenhuis blijken alle afdelingen te zijn vermeld, behalve die van de afdeling nucleaire geneeskunde. Ook de patiënten die bij ons een

behandeling moeten ondergaan en daarvoor naar het Sv-gebouw verwezen zijn, zullen alleen de afdelingen longziekten en dermatologie vermeld zien. Komt de patiënt, bij vergissing, het complex binnen via de hoofdingang van de Medische Faculteit dan zal hij of zij de naam 'nucleaire geneeskunde' niet tegen komen in de liften. Uiteraard geldt dit niet alleen voor de patiënt, maar voor elke bezoeker van deze afdeling. Gezien vanuit de belangrijkste persoon van de medische faculteit, de medisch student, valt het meteen op dat de nucleaire geneeskunde nauwelijks onderwezen wordt. En dat in een tijd dat de gevolgen van kernrampen zo in de belangstelling staan. Ondermeer hierom zou men zich kunnen afvragen of de afdeling en het instituut nucleaire geneeskunde wel bestaan in het AZR en in de EUR. Tevens komt de vraag bij je op of de wijze van bewegwijzering naar deze afdeling representatief is voor het aanzien of het belang van deze afdeling zoals dat gezien wordt door de bril van de beleidmakers van het AZR en de EUR. En U weet, de mate van dit aanzien is medebepalend voor het reilen en zeilen van een afdeling, of instituut. Dames en Heren, op dit laatste punt kom ik nog terug.

Nucleaire Geneeskunde

Allereerst zal ik mij concentreren op een schets van de werkwijze in de nucleaire geneeskunde en U een beeld tonen van de onderzoeken in de afdeling nucleaire geneeskunde van het AZR van de afgelopen vijf jaar. Op basis van deze korte terugblik en de literatuur volgt dan een globale visie op dit specialisme in de toekomst.

Bij nucleair geneeskundig onderzoek wordt de patiënt een radionuclide (d.i. alleen een radioactief element) of een radiofarmacon (d.i. een radioactief element gekoppeld aan bijvoorbeeld een lichaamseigen stof zoals een hormoon of peptide) toegediend. Daarna wordt de verdeling van het toegediende radionuclide in het lichaam of een orgaan bestudeerd met een gamma-camera. De gamma-camera dient ter vastlegging van het beeld op een monitor en op een gevoelige film. Bij röntgenonderzoek zendt de röntgenbuis stralen uit, aan de andere kant van de patiënt worden de stralen vastgelegd met een röntgenfilm. Bij de nucleaire geneeskunde moeten de stralen eerst toegediend worden, meestal door injectie van radioactief materiaal. De gammacamera is vergelijkbaar met uw foto toestel. Het verschil zit dus het meest in de manier waarop de patiënt aan straling wordt blootgesteld. Het vastleggen van de foto's kan gebeuren direct na de injectie, dus op het moment dat de radioactiviteit zich nog verdeelt in het lichaam en later, wanneer er geen verandering in de verdeling meer

optreedt. Op deze wijze verkrijgen wij inzicht in de functie van een orgaan, terwijl de latere opnamen ook anatomische informatie kunnen geven. Voor elk type onderzoek bestaat in grote lijnen een specifiek radionuclide of radiofarmacon, dat op een speciale wijze reageert met een orgaan. Zo stammen de wortels van de nucleaire geneeskunde uit de veertiger jaren toen radioactief jodium (dus alleen een radionuclide) voor het eerst aan schildklier-patiënten werd toegediend. En U weet, jodium is belangrijk voor de werking van de schildklier, omdat dit orgaan het jodium opneemt en verder verwerkt bij de vorming van schildklierhormoon. Door nu een radioactief isotoop van jodium te gebruiken kan zowel de ligging, als de grootte en de functie van dit orgaan door middel van scintigrafie worden bestudeerd. Bij een radiofarmacon dient het radionuclide alleen om het farmacon radioactief te maken. Het farmacon bepaalt hoe het complex van het radionuclide en het farmacon in of aan een orgaan gebonden of gestapeld wordt. Nog een enkele opmerking over de hoeveelheid straling waaraan men blootgesteld wordt bij nucleair geneeskundig onderzoek: ondanks het feit dat de radioactieve materie hierbij toegediend moet worden en dus in het lichaam verblijft, loopt men geen hogere stralenbelasting op dan bij röntgen onderzoek. Bij nucleair geneeskundig onderzoek maakt het voor de stralenbelasting ook niet uit of een gedeelte of het gehele lichaam gescand of gefotografeerd wordt. Bij onderzoek naar kanker kan daarom het gehele lichaam gescand worden om vast te stellen of en in welke mate het proces is uitgezaaid.

Nucleaire Geneeskunde in het AZR

Diagnostiek

Dames en Heren, laten wij nu van 'schijn naar werkelijkheid' gaan. Ik zou U graag in het volgende duidelijk wil maken, dat onze activiteiten heel anders zijn dan door het voorgaande wordt gesuggereerd. Achter de afwezige bewegwijzering bevindt zich sedert 1970 een afdeling met nu twintig medewerkers, waarvan velen part-timers zijn. In 1991 werden ongeveer 8000 onderzoeken verricht en bijna 400 patiënten met een schildklierafwijking behandeld. Hiermee schaart deze afdeling zich bij de grote afdelingen van Nederland en is zeer wel mogelijk de grootste. De 'toptien' van de onderzoeken van onze afdeling in 1991 toont aan dat studies naar de functie van de nieren het meest worden verricht. Onderzoek naar de oorzaak van hoge bloeddruk en naar de functie van de nier na nier-transplantatie staan hierbij voorop. Tevens worden vele studies bij kinderen

verricht in verband met aangeboren afwijkingen van de urinewegen. Op de tweede en derde plaats staat het onderzoek van het skelet. Van belang hierbij is enerzijds de meting van de botdichtheid bij het diagnostiseren en behandelen van patiënten met osteoporose. Anderzijds dient het onderzoek om kanker in het bot op te sporen en te controleren tijdens behandeling. De vierde tot en met de zesde plaats worden ingenomen door onderzoek van de functie van hart, schildklier en longen. Bij hart en longen is de vraagstelling meestal gericht op een plaatselijk probleem van de doorbloeding, zoals bij angina pectoris, longembolie en longkanker. De functie van de schildklier wordt beoordeeld om na te gaan waarom een patiënt te veel schildklierhormoon in het bloed heeft. Verder wordt met behulp van de computer berekend hoeveel radioactief jodium toegediend moet worden ter behandeling van een afwijking van de schildklier. Tevens wordt een groot aantal patiënten onderzocht om eventuele kanker van de schildklier op te sporen. Peptidescintigrafie staat op de zevende plaats, op dit type onderzoek kom ik dadelijk terug. De achtste en negende plaats worden ingenomen door onderzoek van de hersenen, maag en lever. Bij het hersenonderzoek wordt de doorbloeding van de hersenen bestudeerd, vaak in het kader van geheugenstoornissen en verhoogde hersendruk. Het maagonderzoek bestudeert de passage van vloeibaar en vast voedsel. Bij de lever ligt de nadruk op de doorbloeding van de lever en de afvoer van gal. Op de tiende plaats staat het kanker onderzoek met het farmacon MIBG. U ziet, de trend toont een duidelijke toename van de belangstelling voor botontkalking en geheugenstoornissen, hetgeen geen verbazing wekt gezien de grote aandacht voor deze onderwerpen in de vakliteratuur en lekenpers. De opkomst van de peptidescintigrafie is ook opmerkelijk. Het zal velen van U al opgevallen zijn, dat het merendeel (nl. zestig procent) van de patiënten die deze meest gevraagde onderzoeken ondergaan, afkomstig is van de interne geneeskunde. De aanwezigheid van vele klinische research projecten en werkgroepen leidt tot een clustering van patiënten met bijzondere ziekten en heeft daardoor ook een duidelijke weerslag op het patroon van de 'toptien'. De onderzoeksgroepen die ik hierbij zou willen noemen zijn gericht op hypertensie, oncologie in het algemeen, hepatologie met de levertransplantaties en verder endocrinologie, waaronder vallen de calciumstofwisseling, het schildklieronderzoek en de neuro-endocrinologie. In andere academische ziekenhuizen kan de verdeling in de toptien dus anders zijn. Over het wetenschappelijk onderzoek door de afdeling nucleaire geneeskunde zelf zal ik nog spreken, immers, U hebt nog een onderwerp van mij te goed, namelijk de peptide-scintigrafie. Allereerst het volgende.

Radiotherapie

In het voorgaande heb ik mij beperkt tot het diagnostisch onderzoek. Echter, nucleaire geneeskunde betekent ook behandeling van patiënten met een radioactief element. Van oudsher zijn dit voornamelijk patiënten met een afwijking van de schildklier. Er zijn drie groepen te onderscheiden. De eerste en verreweg de grootste groep wordt gevormd door patiënten met een te snel werkende schildklier. Alhoewel de omvang van deze, door ons behandelde groep de laatste vijf jaar stabiel is -- tegen de 300 patiënten per jaar -- kan dit aantal potentieel nog verdubbelen, indien andere patiënten met dezelfde aandoening niet meer geopereerd worden. Immers, behandeling met radioactief jodium is nog veiliger en goedkoper dan chirurgie. De andere twee groepen zijn samengesteld uit patiënten, die radioactief jodium krijgen ter verkleining van struma, of ter behandeling van kanker van de schildklier. Alhoewel relatief laag in aantal, zien wij hier wel een toename gedurende de laatste jaren. De toename van de behandeling van struma met radioactief jodium toont het veranderd medisch inzicht, waardoor deze patiënten niet altijd en alleen behandeld dienen te worden door middel van een schildklier operatie. De reden van een toename van het aantal behandelingen van patiënten met een schildkliercarcinoom is niet bekend, ik sluit niet uit dat een verbeterde diagnostiek hieraan ten grondslag ligt.

Dames en Heren, de nucleaire geneeskunde beperkt zich niet tot behandeling van patiënten met schildklierafwijkingen. Op verscheidene plaatsen in Nederland en daarbuiten is onderzoek gaande naar de waarde van verschillende radionucliden en radiofarmaca bij de behandeling van allerlei soorten kanker. Het jaar 1992 zal wat dit betreft de hernieuwde, algemene belangstelling van de nucleaire geneeskunde voor de behandeling van kanker in het bot inluiden. Volgende maand zal in het academisch ziekenhuis te Utrecht hierop speciaal de aandacht gevestigd worden tijdens een symposium, alwaar nationale en internationale deskundigen hun ervaring zullen uitwisselen. Op basis van de recente gegevens ligt de nadruk bij deze behandeling van kanker op verbetering van de kwaliteit van het leven door verlichting van de pijn. U kunt denken aan de ongeneeslijk zieke patiënt(e) met uitzaaiing van prostaat- of borstkanker in het bot, die daardoor lijdt aan ondukbare pijnen, meestal in rug en hoofd. Hierdoor zijn zij sterk beperkt in hun dagelijkse activiteiten, hetgeen vaak nog wordt verergerd door de nadelige bijwerkingen van de noodzakelijke behandeling met morfine-achtige pijnstillers. Door één of later een tweede injectie van een radionuclide of radiofarmacon te geven, kan

deze patiënt(e) weken, maanden of zelfs jaren leven met een betere kwaliteit van leven door minder pijn en minder gebruik van pijnstillers. De ervaring leert, dat meer dan vijf en zeventig procent van deze patiënten goed reageert op deze behandeling. U dient zich te realiseren, dat deze gegevens berusten op Amerikaanse studies met patiënten, die ernstig ziek waren en bij wie de traditionele therapie, bestaande uit uitwendige bestraling en/of chemotherapie, geen voordelig effect (meer) had. Zelfs dan heeft deze nucleaire behandeling de patiënten nog iets te bieden. Interessant zijn de bevindingen opgedaan bij een enkele patiënt met bot-uitzaaiingen van prostaatcancer, die niet in zo'n laat stadium behandeld is. Hierbij zijn aanwijzingen, dat deze inwendige bestraling met een radiofarmacon zelfs een tumor-verkleinend effect kan hebben. Het is duidelijk dat voor het bevestigen van dit aspect grote onderzoeken opgezet dienen te worden.

Peptide-scintigrafie

Dames en Heren, zal de nucleaire geneeskunde in de nabije toekomst nog radiofarmaca introduceren voor ruimere indicaties en wel radiofarmaca die overal gebruikt kunnen worden voor zowel de diagnostiek als de behandeling van bijvoorbeeld patiënten met kanker? Al tientallen jaren worden in vele laboratoria speciale eiwitten met behulp van muizen gemaakt. Deze eiwitten kunnen zich aan specifieke gedeelten van kankercellen binden en worden monoclonale antilichamen genoemd. Ten opzichte van al het geld en inspanning die hierin gestoken zijn, is het resultaat met betrekking tot diagnostisch onderzoek en inwendige radiotherapie teleurstellend. Welke weg dient men dan wel te volgen? Daarvoor zou ik nu weer met U terug willen gaan naar de 'toptien' van onze afdeling, waarop het peptide-onderzoek op de zevende plaats staat. Er is een duidelijke toename van het aantal onderzoeken gedurende de laatste vijf jaar. Dit beloop van de peptide-scintigrafie zult U bij geen enkele andere afdeling nucleaire geneeskunde in de wereld aantreffen. Met enige trots mag ik zeggen dat het idee achter het oncologisch, nucleair geneeskundig gebruik van radioactieve kleine eiwitten, die juist afgeleid zijn van bij de mens voorkomende hormonen of groeifactoren, Rotterdams is. We weten nu dat vele wetenschappers in de nucleaire geneeskunde, werkzaam zowel aan universiteiten als industrieën, door deze bevinding hun research gericht hebben op de toepassing van stoffen, die afgeleid zijn van menselijke hormonen en groeifactoren.

Somatostatine receptor scintigrafie d.m.v. het analogon van somatostatine: octreotide (OctreoScan®)

Deze gelegenheid lijkt mij het moment om U te informeren over onze ervaring met de radioactieve stof, die afgeleid is van het hormoon somatostatine. Deze stof wordt genoemd octreotide of Sandostatine®, zoals het als niet-radioactief geneesmiddel door Sandoz op de markt wordt gebracht en [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide of OctreoScan®, de radioactieve vorm van dit geneesmiddel. De insiders en collegae, die een en ander reeds eerder, misschien zelfs meerdere malen, hebben aangehoord, bied ik mijn verontschuldiging aan, omdat ik nu voor de andere aanwezigen toch graag bij het begin van deze ontwikkeling wil beginnen.

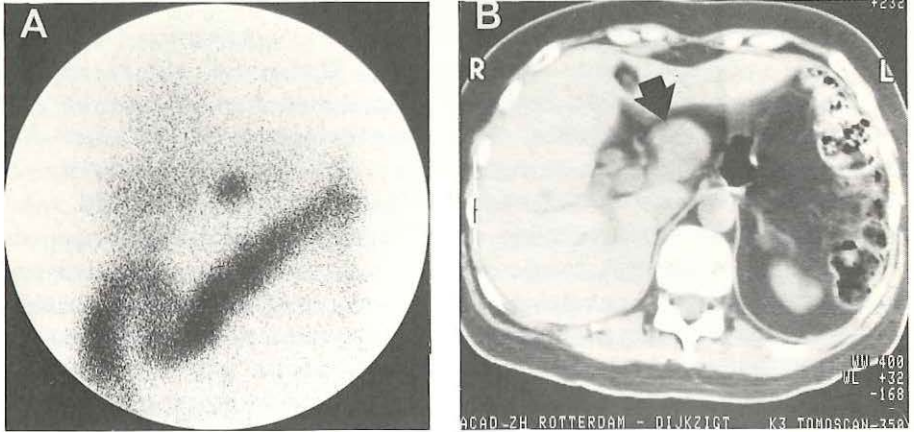
Somatostatine is een eiwit van veertien aminozuren dat werd ontdekt in hypothalamus weefsel. Het oefent een remmende invloed uit op de groeihormoonsecretie door de hypofyse. Later is duidelijk geworden dat somatostatine onder normale omstandigheden een remmende invloed heeft op de regulatie van drie orgaansystemen, namelijk: 1) het centrale zenuwstelsel met de hypothalamus en hypofyse, 2) het maagdarmkanaal en 3) de alvleesklier. Zo remt somatostatine niet alleen de groeihormoonsecretie maar ook een groot aantal andere processen, zoals de samentrekking van het maagdarmkanaal, de productie van maagzuur, van alvleeskliersap, van gal en van hormonen zoals insuline en gastrine. Omdat het natuurlijk voorkomende somatostatine alleen na intraveneuze toediening werkzaam is en slechts kort in de bloedbaan van de mens verblijft en kort werkt, heeft de farmaceutische industrie zich geworpen op een afgeleide stof van het natuurlijk voorkomende somatostatine, dat deze nadelen niet heeft. De onderzoekers van Sandoz zijn hierin geslaagd door het octreotide uit te vinden. Zoals u weet krijgt elk geneesmiddel een fantasie- of handelsnaam en zo werd octreotide door Sandoz, Sandostatine® genoemd. Het octreotide, zoals de naam eigenlijk al zegt, bestaat slechts uit acht aminozuren, waarvan de vier middelste identiek zijn aan die van het natuurlijk voorkomende somatostatine. De ontdekking van somatostatine en daardoor van dit kleine eiwit of peptide heeft geleid tot een gigantische research op velerlei gebied, bijvoorbeeld bij de behandeling van kanker, maagdarmziekten en endocriene tumoren. Als voorbeeld van deze laatste groep met endocriene tumoren zou ik de ervaring van de bekende Mayo Clinic in de Verenigde Staten willen noemen. Het betreft patiënten met een carcinoid, dat is een endocriene tumor, die meestal al uitgezaaid is op het moment dat deze vastgesteld wordt en leidt tot verschillende klachten zoals opvliegingen en diarree. Deze klachten worden veroorzaakt doordat deze

tumor een endocriene stof produceert. Meer dan driekwart van deze patiënten heeft duidelijk baat bij dit geneesmiddel door afname van de opvliegingen en diarree. Vele patiënten voelen zich niet alleen als herboren maar kunnen door de afname van deze klachten weer een normaal sociaal leven gaan leiden. Het gebruik van het Sandostatine[®], een middel dat nauwelijks leidt tot bijwerkingen -- de injectie onder de huid is eigenlijk het meest belastende voor de patiënt -- lijkt zelfs te leiden tot een betere levensverwachting, indien dit vergeleken wordt met de behandeling met cytostatica. De helft van de patiënten die behandeld wordt met de cytostatica is al overleden binnen een jaar, terwijl met Sandostatine[®] de helft nog in leven is drie jaar na het begin van deze behandeling. We kunnen dus op basis van deze ervaring en die van anderen concluderen dat het eenvoudige peptide van maar acht aminozuren bij dit soort patiënten leidt tot een betere kwaliteit van het leven en mogelijk zelfs tot een verlenging ervan. Centraal bij het onderzoek met octreotide staat de vraag waarom dit middel eigenlijk werkt. In verband met de scintigrafie wil ik op één van de mogelijkheden ingaan. De collegae Lamberts en Reubi, de laatste werkzaam bij het research instituut van Sandoz in Bern, waren rond 1985 geïnteresseerd in de toepassingsmogelijkheden van dit geneesmiddel bij de verscheidene vormen van endocriene tumoren. De nadruk van hun onderzoek lag toen op een klinisch gegeven en een laboratoriumbevinding. Het klinische gegeven berustte op de reactie van het hormoon uit de endocriene tumor op de toediening van octreotide aan de patiënt. Het hormoon kan eenvoudig gemeten worden in het bloed of de urine. Het laboratoriumonderzoek was gericht op het aantonen van bindingsplaatsen van het octreotide op dezelfde tumoren, en wel door deze tumoren, nadat ze chirurgisch verwijderd zijn, in het laboratorium bloot te stellen aan radioactief gemerkt octreotide. Door plakjes van de tumor te leggen op fotomateriaal kan de aanwezigheid van deze bindingsplaatsen voor het oog zichtbaar gemaakt worden. Een voorbeeld hiervan is een patiënt met een moeilijk te genezen maagzweer. De oorzaak van deze maagzweer was een overproductie van het hormoon, dat gastrine genoemd wordt. Bij deze patiënt bleek er een kleine tumor in de wand van de dunne darm te bestaan, die dit gastrine in overmaat uitscheidde in de bloedbaan. Met één enkele injectie van het octreotide werd er gedurende vier en twintig uur een normale gastrinespiegel in het bloed waargenomen. Met het placebo werden alleen verhoogde waarden gevonden met enkele pieken, die veroorzaakt werden door het nuttigen van een maaltijd. Onder de microscoop toont een doorsnede van het verwijderde weefsel deze tumor met aan weerskanten het normale gedeelte van de dunne darm. En met fotografie wordt duidelijke zwarting of allerlei zwarte korrels gezien precies

op de plaats waar de tumor onder de microscoop zichtbaar is ten teken van de aanwezigheid van een overmaat aan bindingsplaatsen, ook wel receptoren genaamd, voor het octreotide. Dames en Heren, collega Lamberts toonde deze dia's in 1985. Het zou toen nog ongeveer vijf jaar duren voordat dit geneesmiddel in Nederland geregistreerd werd. Toch was dit het jaar dat op basis van deze dia's het idee geboren werd, het radioactieve octreotide niet alleen in het laboratorium toe te passen, maar ook in de nucleaire geneeskunde door het als een radiofarmacon aan de mens toe te dienen. Het zou toen nog enkele jaren duren voor het ons mogelijk was om een octreotide-achtige stof te merken met een geschikt radioactief jodium. Vele problemen moesten overwonnen worden, één van de belangrijkste was dat het merken met radioactief jodium aanvankelijk nauwelijks lukte. Onze chemici werden door de medici geholpen, omdat de laatste groep niet al te zeer gehinderd werd door teveel chemische kennis. Door hen werd namelijk voorgesteld niet te vertrouwen op het radioactieve jodium dat afkomstig was van één enkele leverancier, maar deze te betrekken van verscheidene bronnen. Het geluk lachte ons toe, het merken van de octreotide-achtige stof was inderdaad mogelijk met het radioactieve jodium van slechts één van deze leveranciers. Overigens bleek later, dat dit probleem ook bestond in Noord-Amerika. Omwille van de tijd zal ik niet verder ingaan op al het werk, hoe belangrijk ook, dat in het laboratorium nucleaire geneeskunde verricht is, voordat de eerste patiënt in 1988 gescand kon worden. Ik zal u meteen onze bevindingen bij onze eerste patiënte tonen.

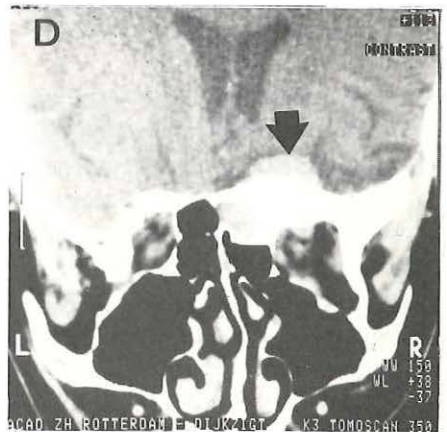
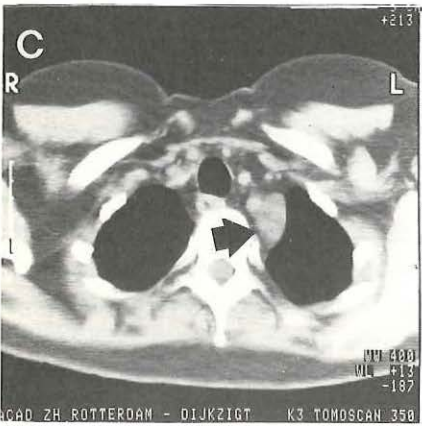
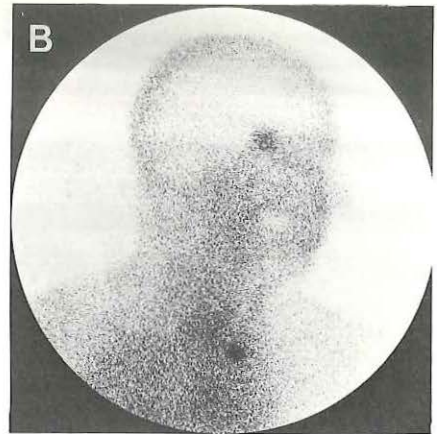
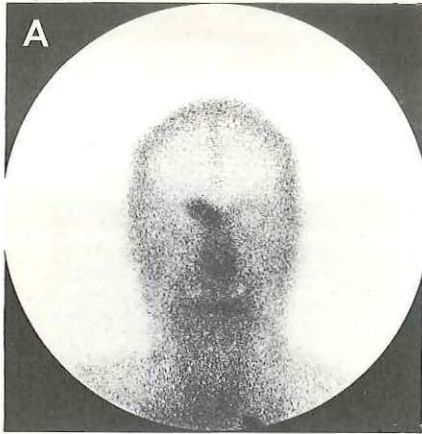
Endocriene Tumoren

Deze patiënte was al bekend met verschillende endocriene tumoren alsmede een hersentumor. Vanwege deze tumoren was zij al verscheidene malen geopereerd. Hierover moet niet lichtzinnig gedacht worden, daar zij na de vele operaties verschillende organen moest missen zoals de maag, de milt en het merendeel van de alvleesklier. Op het moment van dit onderzoek verkeerde zij in een goede conditie, maar was er wel weer sprake van een endocriene tumor, waarvan de plaats niet bekend was. Deze tumor produceerde gastrine, maar omdat zij haar maag al miste, had zij van de hoge hoeveelheid gastrine geen last. Wel wisten wij dat deze tumor ergens in de buik gelegen moest zijn, zodat de gammacamera op het moment van de injectie van het radiofarmacon geplaatst was boven de buik. U zult ons enthousiasme kunnen begrijpen toen de tumor direct na de injectie met radioactief gemerkt octreotide zichtbaar werd. In **Figuur 1**, afb.



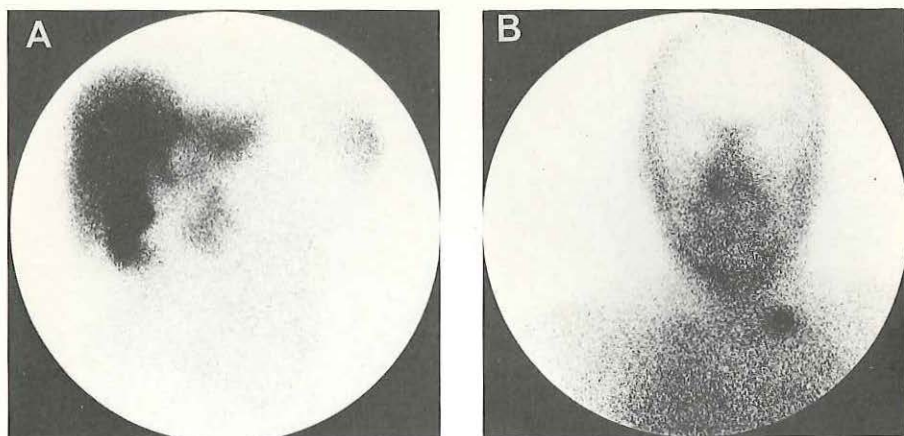
Figuur 1

A (octreoscan met vooraanzicht van de buik) stelt de streng de dikke darm voor met daarboven een ronde afwijking, de tumor, en direct boven deze ronde afwijking is nog net de schaduw van de lever zichtbaar. Afbeelding B toont de tumor op de CT-scan met een dwarsdoorsnede ter hoogte van de tumor. Zoals ik al bij de inleiding heb gezegd, heeft de patiënt bij nucleair geneeskundig onderzoek de radioactiviteit al toegediend gekregen en kan zonder extra stralenbelasting op eenvoudige wijze het gehele lichaam afgebeeld worden op zoek naar meerdere lokalisaties van kanker. De volgende figuren tonen de verdere bevindingen bij deze patiënte. **Figuur 2**, afb. A en B, tonen twee afwijkingen op de octreoscan. Het zijn opnamen van de voorzijde respectievelijk de rechterzijde van het hoofd en het bovenste gedeelte van de borstkas. De twee afwijkingen zijn: een duidelijke zwarting in de schedel en één ongeveer ter hoogte van het linker sleutelbeen. Met de CT-scan (afb. D) wordt een hersentumor afgebeeld. Inderdaad is deze tumor aan de rechterzijde van het hoofd gelokaliseerd. Die andere afwijking, ongeveer ter hoogte van het linker sleutelbeen, wordt op de CT scan (afb. C) duidelijk afgebeeld hoog in de borstkas. Dit is een uitzaaiing van de endocriene tumor, die ontstaan was in de alvleesklier. Dit was dus een geheel nieuwe bevinding bij deze patiënte. Dat zij daarin niet uniek is, bewijst de volgende patiënt wel (**Figuur 3**). Deze octreoscans werden gemaakt bij een oudere heer bij wie vijf jaar tevoren kanker van de alvleesklier was gediagnostiseerd. Toen hij weer een afspraak maakte voor controle op de polikliniek inwendige geneeskunde, was er een en al verbazing bij de nieuwe arts-assistent na het bestuderen van het medisch



Figuur 2

dossier. Een patiënt met kanker van de alveesklieer leeft namelijk niet zo lang. Deze langere overleving is wel bekend bij patiënten met een endocriene kanker van de alveesklieer. Inmiddels was bekend geworden, dat wij endocriene kankers kunnen opsporen met deze scintigrafie en wij kregen het verzoek om dit onderzoek bij deze patiënt te doen. Inderdaad, wordt, op afb. A, ter plaatse van de alveesklieer een duidelijke stapeling van het radiofarmacon gezien en verder op de plaats van de lever en de galwegen, omdat het radiofarmacon afgevoerd wordt via de lever. Zoals bij alle patiënten, wordt er ook enige stapeling gezien in de milt. Ook deze patiënt onderging een volledig onderzoek van het lichaam en ongeveer op



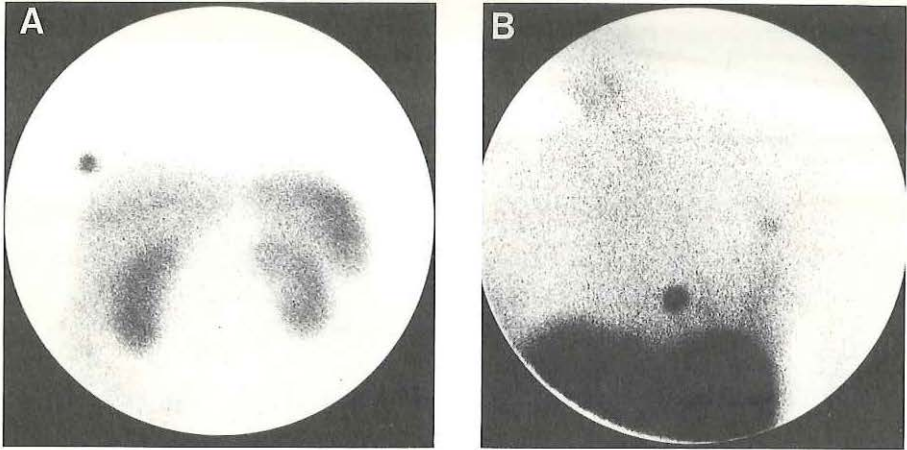
Figuur 3

dezelfde plaats als bij de voorgaande patiënte wordt een uitzaaiing gezien van deze endocriene tumor (**Figuur 3, B**). De endocriene aard werd later bevestigd door hernieuwd onderzoek van het weefsel.

Dames en heren, vorige maand zijn wij de grens gepasseerd van de 1000 octreoscans. Hiervan zijn 900 scans vervaardigd met een sterk verbeterd preparaat. Op basis van deze ervaring kunnen wij zeggen dat octreotide scintigrafie een zeer gevoelige methode is om endocriene kankers op te sporen, niet alleen de primaire haarden, maar ook de plaatsen met uitzaaiingen. Bij vele patiënten werden op deze wijze kleine afwijkingen opgespoord die anderszins niet waarneembaar waren. Vaak is het zo dat echografie, CT en MRI onderzoek noodzakelijk zijn om de relatie tot het direct omgevende weefsel van een door ons vastgestelde afwijking op de scan vast te leggen. Er gaan dan ook stemmen op dat indien men de patiënt verdenkt van een endocriene tumor, men eerst zal moeten starten met een totale lichaamsscan met radioactief gemerkt octreotide gevolgd door andere onderzoeken, die meer gericht worden op die plaatsen waar reeds een afwijking geconstateerd is met de nucleaire scan.

Borstkanker

Dames en heren, al in een vroege fase hadden wij naast de endocriene tumoren ons onderzoek ook gericht op borstkanker. Het was al bekend dat

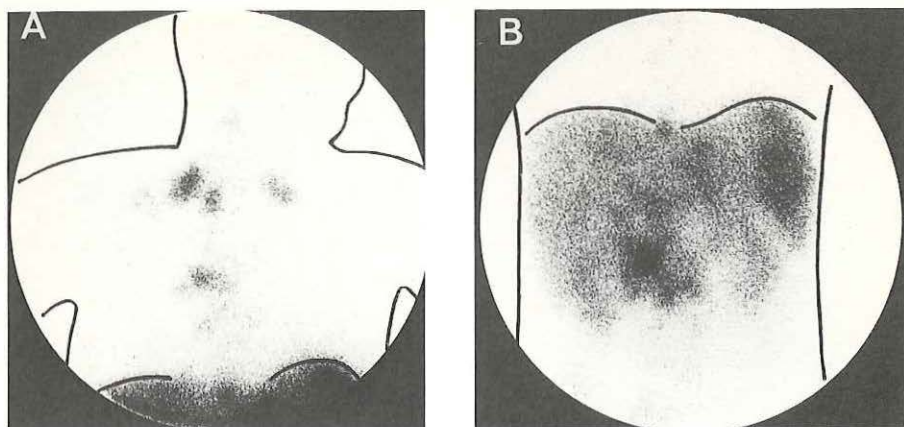


Figuur 4

borstkanker somatostatine bindingsplaatsen kan hebben. Er zijn aanwijzingen dat patiënten met borstkanker, die deze bindingsplaatsen voor somatostatine in de tumor vertonen een betere levensverwachting hebben dan vergelijkbare patiënten zonder deze somatostatine bindingsplaatsen. Bij dit onderzoek werden in samenwerking met de afdeling Heelkunde meer dan zestig vrouwen onderzocht waarvan bekend was dat zij borstkanker hadden. In een zeer hoog percentage waren de tumoren zichtbaar met scintigrafie. Ik zou U twee voorbeelden (Figuur 4) willen tonen van enkelzijdige borstkanker, waarvan één (afb. B) met een uitzaaiing in de oksel. Op dit moment is nog niet geheel duidelijk wat de meerwaarde van dit onderzoek is bij patiënten met een zwelling in de borst. Dames en heren, een paar jaar geleden dachten wij, dat alleen patiënten met endocriene tumoren en met borstkanker in aanmerking zouden kunnen komen voor dit onderzoek. Overigens moet ik u wel vertellen dat twintig procent van de longkankers vallen onder de endocriene tumoren. Ook de plaatsen van de uitzaaiingen van deze longkanker zijn zeer duidelijk af te beelden met dit onderzoek.

Lymfklierkanker

Echter, ongeveer twee jaar geleden vonden wij bij toeval een nieuw toepassingsgebied. Wij scanden toen een patiënt met een endocriene tumor



Figuur 5

van het zenuwstelsel, hoog in de hals gelegen. Deze patiënt toonde niet alleen een stapeling van radioactiviteit ter plaatse van deze tumor, maar ook midden in de longen. Deze patiënt bleek ook een sarcoidose te hebben, een ontsteking met granulomen in de longen. Door deze bevinding zijn wij erachter gekomen, dat witte bloedcellen, die betrokken zijn bij onze lichaamsafweer, onder bepaalde omstandigheden een groot aantal somatostatine bindingsplaatsen hebben. Daarom zijn wij andere categorieën van patiënten gaan onderzoeken en hieruit bleek dat niet alleen patiënten met sarcoidose, maar ook met tuberculose en verscheidene ziekten, waarbij het afweersysteem ontspoord is, afwijkingen op de scan toonden in de aangedane organen. Ons inziens is echter nog veel belangrijker, dat ongeveer negentig procent van de patiënten met lymfklierkanker gestageerd kan worden met octreoscintigrafie. Te uwer informatie, voor de behandeling is het essentieel om te weten in welke mate lymfklierkanker is uitgezaaid in het lichaam. Onder andere hierop wordt beoordeeld of een patiënt behandeld wordt met röntgenbestraling en/of chemotherapie. **Figuur 5**, afb. B, toont een voorbeeld van een patiënt met lymfklierkanker in de buik. Dat is ook duidelijk te zien door de afwijkingen onder andere op de plaats van de aangedane alvleesklier en de lymfklieren langs de grote buikvaten. Maar op afbeelding A zijn er ook duidelijke afwijkingen in de borstkas. De CT-scan, die normaal gebruikt wordt voor deze staging, toonde echter bij deze patiënt geen afwijking in de borstkas. Dit soort discrepanties zijn wij al vaker tegengekomen. Uiteraard dient dit in een groter verband te worden onderzocht. Overigens moet dit probleem niet worden onderschat, daar de

klinische afdelingen Inwendige Geneeskunde in Nederland in 1989 t.o.v. 1982 bijna een verdubbeling te zien gaven van de patiënten met lymfklierkanker. Ook zal het u misschien bekend zijn dat, met de komst van aids, er meer patiënten met lymfklierkanker voorkomen. Nu wordt al geschat, dat vijf tot tien procent van de patiënten met aids deze vorm van kanker krijgt.

Dames en heren, na deze vogelvlucht door ons peptide-project nog een enkele opmerking over hoe buitenlandse wetenschappers over deze methode denken. De lijst van overzichtsartikelen toont u de titels van zeven artikelen, waarvan er drie volledig gewijd zijn aan ons onderzoek. Kannon beweert in zijn overzicht, dat het opsporen van endocriene tumoren met radioactief octreotide, de doorbraak voor deze tumoren in 1990 betekent. Het blijken ook niet de minste tijdschriften te zijn, die voor dit onderzoek ruimte hebben vrijgemaakt. Degenen, die geïnteresseerd zijn in onze visie op de toekomst van de nucleaire geneeskunde, zou ik het inzien van deze overzichtsartikelen kunnen aanraden. Ook deze auteurs geven het potentiële belang van de toepassing van lichaamseigen stoffen in de nucleaire geneeskunde aan. Dit geldt zowel voor de diagnostiek als de radiotherapie. Vele van deze stoffen worden ook in deze overzichtsartikelen genoemd. Mijns inziens is er een grote kans dat deze benadering in de nabije toekomst zal leiden tot een algemeen toepasbare inwendige radiotherapie van kanker. Gebaseerd op het hormoon somatostatine zijn er voldoende ideeën en zelfs al enkele stoffen gemaakt, die hiervoor getest kunnen gaan worden.

Nu we het toch hebben over de mening van anderen zou ik weer terug willen komen op mijn opmerking over het aanzien van de afdeling nucleaire geneeskunde bij de beleidmakers van het AZR en de EUR.

Raad van Bestuur AZR

Allereerst zou ik willen beginnen bij de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam. Ik kan gelukkig vaststellen dat in tegenstelling tot de wijze waarop mensen verwezen worden naar onze afdeling, u wel degelijk het belang van de afdeling en van de ontwikkeling, die wij doormaken, hebt ingezien. Wij zijn u zeer dankbaar voor de steun die u ons hebt gegeven. Wij zijn dan ook zeer vereerd dat wij sedert medio verleden jaar -- als eersten in Nederland -- kunnen beschikken over een drie-kops gammacamera met de daarbij behorende zeer geavanceerde computer.

Medische Faculteit EUR

In alle oprechtheid zou ik dezelfde woorden aan u willen richten, zoals ik heb gedaan aan de Raad van Bestuur van het Ziekenhuis. Echter, U zult het met mij eens zijn, dat op dit moment de steun van de medische faculteit aan het instituut nucleaire geneeskunde nog in een beginstadium verkeert. Ik spreek hier echter de hoop en de wens uit dat in de toekomst sprake zal zijn van een toename van deze steun. Het moet ook voor U duidelijk zijn, dat, willen wij onze vooraanstaande plaats behouden, uw steun, ook in het belang van de medische faculteit, onontbeerlijk is. Gelukkig krijgt de nucleaire geneeskunde sinds 1991 meer aandacht in het medisch curriculum en ik hoop dat wij, tezamen met de instituten radiobiologie en biomedische natuurkunde en technologie, de medische student van Rotterdam in de toekomst beter kunnen uitrusten met een juist oordeel over de toepassing van straling in de geneeskunde.

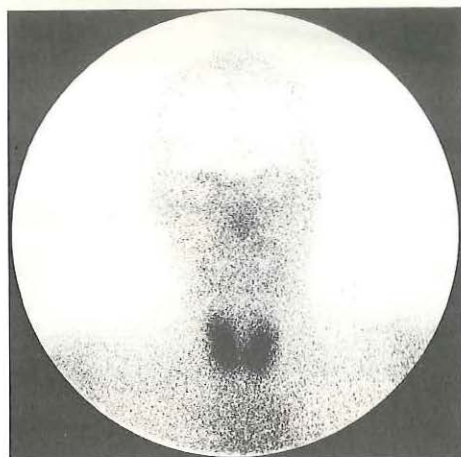
Uiteraard ben ik de Medische Faculteit van de EUR en de Raden van Toezicht en Bestuur van het AZR zeer erkentelijk voor het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld door mij te benoemen tot hoogleraar. Ik apprecieer dit des te meer, daar u mij als internist op deze post hebt geaccepteerd.

Slotwoord

Gaarne zou ik deze rede willen beëindigen met een enkel persoonlijk dankwoord. Allereerst en echt op de eerste plaats richt ik mij tot de

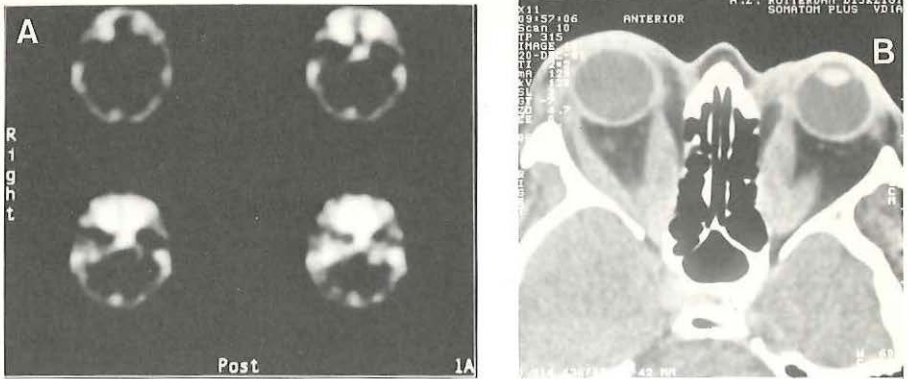
Hooggeleerde Hennemann, beste Jorg

De afdeling nucleaire geneeskunde werd in 1970 door jou opgericht. Gezien jouw bezetenheid voor schildklier-research zal het niemand verbazen dat juist jij het startsein gaf voor deze afdeling. Ook toen kende Dijkzigt al een ruimte-tekort. Met veel steun van de vakgroep inwendige geneeskunde wisten jij en je medewerkers een bloeiende afdeling op te bouwen. Alhoewel ik de collegae Birkenhäger en v.d. Vijver niet te kort wil doen, ben jij degene die mij wetenschappelijk het meest gevormd heeft. Het laatste jaar heb je een enkele keer geventileerd dat jij het minder leuk zou vinden, wanneer de schildklierresearch van mij minder aandacht zou krijgen ten gunste van het peptideproject. Toch kan ik je geruststellen. We weten allebei dat er eigenlijk geen ziekte bestaat waarbij de schildklier geen belangrijke rol speelt. Ook



Figuur 6

bij ons peptide-project met OctreoScan[®] zijn wij gestuit op een potentieel belangrijke bevinding voor de schildklier. Het blijkt, dat bij de ziekte van Graves de schildklier een verhoogde opname van dit radiofarmacon vertoont (Figuur 6). Dit berust zeer waarschijnlijk op een stapeling van dit radiofarmacon in de ontspoorde cellen van het afweersysteem en niet op een stapeling in de normale schildkliercellen. Dit opent een heel nieuw gebied in de behandeling en controle van deze ziekte. Wie weet kunnen we de behandeling nu meer gaan richten op het afwijkende immuunsysteem en minder op de in principe normale schildkliercellen. Je weet dat er internationaal veel discussie is hoe het beeld van de uitpuilende ogen bij deze schildklierziekte beschreven moet worden. Pulen deze bij een patiënt uit door een ophoping van wederom ontspoorde afweercellen of door littekenweefsel, dat weer het gevolg is van deze ontsteking. Ook in de oogkassen met de uitpuilende ogen wordt met OctreoScan[®] een verhoogde stapeling van het radiofarmacon waargenomen. **Figuur 7** toont dwarsdoorsneden door de oogkassen in afb. A met octreoscintigrafie en in afb. B met CT-scanning. Tegelijk met deze bevinding werd in Taiwan vastgesteld, dat patiënten met deze oogafwijking baat hebben bij een behandeling met octreotide, dus het geneesmiddel zonder enige radioactiviteit eraan. Het is zeer wel mogelijk dat OctreoScan[®] ons kan helpen bij het onderscheiden van ontsteking en littekenweefsel in de oogkas als oorzaak van het uitpuilende oog. Dit onderscheid is van belang bij de therapiekeuze van deze patiënten. Jorg, ik ben het met je eens, niemand kan om de schildklier heen, zelfs ons peptide-project niet. Ik hoop dat wij



Figuur 7

nog lange tijd kunnen samenwerken en dat binnen afzienbare tijd ons eiwit, dat schildklierhormoon door de celmembraan transporteert, geïsoleerd wordt. Dan richt ik mij tot de

Hooggeleerde Lamberts, beste Steven

Het peptide-project betekent voor ons een hernieuwde samenwerking, alhoewel de eerste keer voornamelijk gebaseerd was op het delen van een kamer. Wij hebben beiden veel geleerd van dit peptide-project, niet alleen in wetenschappelijke zin, maar ook door de tijdverslindende rompslomp eromheen. Gezien het feit dat het menselijk lichaam vele stoffen maakt, die in aanmerking komen voor gebruik in de scintigrafie en radiotherapie, zal onze samenwerking nog jaren kunnen doorgaan. Hierbij vormen het endocrinologisch laboratorium, de nucleaire geneeskunde en de kliniek, in het bijzonder interne III 4 noord met haar uitstekende verpleging, een hechte basis. Ik hoop dat we nog lange tijd in de gelegenheid worden gesteld om met dit boeiende onderzoek te kunnen doorgaan. Hierbij wil ik natuurlijk ook Jean-Claude Reubi en jouw medewerkers betrekken.

Dames en Heren, het peptide-project wordt gedragen door de

Medewerkers van de afdeling Nucleaire Geneeskunde.

Naast de enorme werkbelasting die ik U al eerder heb geschetst, draagt werkelijk iedereen van deze afdeling zijn of haar steentje bij aan het peptide-

project. Ik ben er trots op om met deze -- te kleine groep -- uitstekende en gemotiveerde mensen de afdeling nucleaire geneeskunde te kunnen bemannen. Tevens zie ik al met veel enthousiasme uit naar onze eerste wetenschappelijke promotie, van Willem Bakker, op 20 mei a.s.

Sandoz Ltd en Mallinckrodt Medical BV

Ik ben deze bedrijven dankbaar voor de goede samenwerking. De samenwerking met deze industrieën is van vitaal belang geweest voor de ontwikkeling en algemene toepasbaarheid van de octreoscintigrafie. Ik hoop dat we op de ingeslagen weg nog lange tijd kunnen doorgaan.

Collegae en andere ziekenhuizen

Het verrichten van meer dan duizend scans, voornamelijk bij patiënten met endocriene tumoren is alleen mogelijk met de medewerking van andere collegae. Deze medewerking hebben wij niet alleen ondervonden van collegae uit het eigen ziekenhuis, maar ook van die van alle andere academische ziekenhuizen en vele perifere klinieken in Nederland. Overigens waren vele patiënten afkomstig uit het buitenland, waaronder de Verenigde Staten van Amerika. Wij zijn de verwijzende collegae en hun patiënten zeer erkentelijk voor het in ons gestelde vertrouwen.

En dan de laatsten, maar voor mij wel de belangrijkste

Uiteraard bedoel ik mijn steunpilaren Ellen, onze kinderen -- Boudewijn, Andrea en Justine -- en mijn moeder. Dankwoorden tot jullie gericht zullen toch altijd te kort schieten. Daarom wil ik jullie op de Nijmeegse manier bedanken voor alle steun, namelijk door het eventuele applaus aan jullie op te dragen.

Ik dank U allen voor uw aanwezigheid.
Ik heb gezegd.

Referenties Somatostatine Scintigrafie

Krenning EP, Bakker WH, Breeman WAP, Koper JW, Kooij PPM, Ausema L, Lameris JS, Lamberts SWJ

Localization of endocrine related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin.

Lancet 1989;(1):242-245

Bakker WH, Krenning EP, Breeman WA, Koper JW, Kooy PPM, Reubi JC, Klijn JG, Visser ThJ, Docter R, Lamberts SWJ

Receptor scintigraphy with a radioiodinated somatostatin analogue: Radiolabelling, purification, biological activity and in vivo applications in animals.

J Nucl Med 1990;31:1501-1509

Krenning EP, Bakker WH, Lamberts SWJ

Receptorscintigrafie met somatostatine-analagon in de oncologie.

Ned Tijdschr Geneeskd 1990;134:1077-1080

Lamberts SWJ, Krenning EP, Klijn JGM, Reubi JC

Clinical applications of somatostatin analogs.

Trends in Endocrinol Metab 1990;139-144

Lamberts SWJ, Hofland LJ, Koetsveld PM van, Reubi JC, Bruining HA, Bakker WH, Krenning EP

Parallel in vivo and in vitro detection of functional somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors. Consequences with regard to diagnosis, localisation and therapy.

J Clin Endocrinol Metab 1990;71(3):566-574

Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP

Somatostatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors.

N Engl J Med 1990;323(18):1246-1249

Lamberts SWJ, Krenning EP, Klijn JGM, Reubi JC

The clinical use of somatostatin analogues in the treatment of cancer.

Ballière's Clin Endocrinol Metab 1990;4(1):29-50

Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP
Treatment with somatostatin and in vivo localisation of tumours with radiolabeled somatostatin analogs.
Metabolism 1990;39(9)[suppl 2]:152-155

Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi J-C, Krenning EP
Somatostatin receptor imaging - in vivo localization of tumors with a radiolabeled somatostatin analog
J Steroid Biochem Mol Biol 1990;37:1079-1082

Lamberts SWJ, Reubi J-C, Bakker WH, Krenning EP
Somatostatin receptor imaging with ^{123}I -Tyr³-octreotide
Z Gastroenterol 1990;28:20-21

Reubi J-C, Kvols L, Krenning EP, Lamberts SWJ
Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue.
Metabolism 1990;39(9)[suppl 2]:78-81

Reubi J-C, Krenning EP, Lamberts SWJ, Kvols L.
Somatostatin receptors in malignant tissues.
J Steroid Biochem Mol Biol 1990;37:1073-1077

Bakker WH, Krenning EP, Breeman WAP, Kooij PPM, Reubi J-C, Koper JW, de Jong M, Lameris JS, Visser TJ, Lamberts SWJ
In vivo use of a radioiodinated somatostatin analogue: dynamics, metabolism, and binding to somatostatin receptor-positive tumors in man.
J Nucl Med 1991;32:1184-1189

Bakker WH, Krenning EP, Reubi J-C, Breeman WAP, Setyono-Han B, de Jong M, Kooij PPM, Bruns C, van Hagen PM, Marbach P, Visser TJ, Pless J, Lamberts SWJ
In vivo application of [^{111}In -DTPA-D-PHE¹]-octreotide for detection of Somatostatin receptor-positive tumors in rats.
Life Sciences 1991;49:1593-1601

Bakker WH, Alberts R, Bruns C, Breeman WAP, Hoffland LJ, Marbach P, Pless J, Pralet D, Stolz B, Koper JW, Lamberts SWJ, Visser TJ, Krenning EP
[^{111}In -DTPA-D-PHE¹]-Octreotide, a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis, radiolabeling and in vitro validation.
Life Sciences 1991;49:1583-1591

Becker W, Marienhagen J, Scheubel R, Saptogino A, Bakker WH, Breeman WAP, Wolf F

Octreotide scintigraphy localizes somatostatin receptor-positive islet cell carcinomas

Eur J Nucl Med 1991;49:1593-1601

Faglia G, Bazzoni N, Spada A, Arosio M, Ambrosi B, Spinelli F, Sara R, Bonino C, Lunghi F

In vivo detection of somatostatin receptors in patients with functionless pituitary adenomas by means of a radioiodinated analog of somatostatin ($[^{123}\text{I}]\text{SDZ 204-090}$).

J Clin Endocrinol Metab 1991;73(4):850-856

Kwekkeboom DJ, Hofland LJ, Krenning EP, Lamberts SWJ

Somatostatin analogs in pituitary tumors.

Horizons in Endocrinology, Eds: Maggi M, Geenen V. 1991;2:311-317

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Bakker WH, Oei HY, Splinter TAW, Kho GS, Lamberts SWJ

Radioiodinated Somatostatin Analog Scintigraphy in Small-Cell Lung Cancer.

J Nucl Med 1991;32:1845-1848

Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC

The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors.

Endocrine Reviews 1991;12(4):450-482

Reubi J-C, Modigliani E, Calmettes C, Kvols L, Krenning EP, Lamberts SWJ

In Vitro and in Vivo Identification of Somatostatin Receptors in Medullary Thyroid Carcinomas, Pheochromocytomas and Paragangliomas.

Medullary Thyroid Carcinoma. Eds. C. Calmettes, J.M. Guliana. Colloque INSERM/John Libbey 1991;211:85-87

Reubi J-C, Kvols L, Krenning EP, Lamberts SWJ

In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human malignant tissues.

Acta Oncologica 1991;30(4):463-468

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi J-C, van Hagen PM, van Eijck CHJ, Oei HY, Lamberts SWJ

^{111}In -octreotide scintigraphy in oncology.

Metabolism 1992, in press

Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM, Breeman WAP, Oei HY, de Jong M, Reubi J-C, Visser TJ, Bruns C, Kwekkeboom DJ, Reijs AEM, van Hagen PM, Koper JW, Lamberts SWJ

Somatostatin receptor scintigraphy with [$\text{In-}^{111}\text{DTPA-D-PHE}^1$]-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with [$^{123}\text{I-Tyr}^3$]-octreotide.
J Nucl Med 1992, in press

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, Reubi J-C, van Hagen PM, Kooij PPM, Reijs AEM, Lamberts SWJ

Somatostatin receptor imaging of endocrine gastrointestinal tumors.
Schweiz Med Wochenschrift 1992, in press

Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Reubi J-C, van Hagen PM, van Eijck CHJ, Oei HY, Lamberts SWJ

^{111}In -octreotide scintigraphy in oncology.
Dig Dis Sci 1992, in press

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Hoff AM, Klijn JGM, Oei HY, Lamberts SWJ
Somatostatin analog scintigraphy: a simple and sensitive method for the in vivo visualization of Merkel cell tumors.

Archives of Dermatology, 1992, in press

Lamberts SWJ, Chayvialle J-L, Krenning EP
The visualization of gastro-pancreatic tumors
Metabolism 1992, in press

Lamberts SWJ, van Eijck CHJ, Bruining HA, Bakker WH, Oei HY, Krenning EP

The use of isotope labeled somatostatin analogs in the visualization of islet cell tumors.

World J Surg, 1992, in press

Lamberts SWJ, Chayvialle J-L, Krenning EP
The visualization of gastro-pancreatic tumors
Dig Dis Sci 1992, in press

Reubi J-C, Kvols L, Lamberts SWJ, Krenning EP
In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in pheochromocytomas and paragangliomas.

J Clin Endocrinol Metab 1992, in press

Reubi J-C, Waser B, Vanhagen M, Lamberts SWJ, Krenning EP, Gebbers JO, Laissue J

In vitro and in vivo detection of somatostatin receptors in human lymphomas

Int J Canc 1992, in press

Ur E, Mather SJ, Bomanji J, Ellison D, Britton KE, Grossman AB, Wass JAH, Besser GM

Pituitary imaging using a labelled somatostatin analogue in acromegaly.

Clin Endocrinol 1992;36:147-150

Overzichtsartikelen gerelateerd aan Somatostatine-scintigrafie

Anonymous.

All aboard for octreotide (editorial)

Lancet 1990;336:909-911

Britton KE

The development of new radiopharmaceuticals (review article)

Eur J Nucl Med 1990;16:373-385

Patel YC

Somatostatin-receptor imaging for the detection of tumors (editorial)

N Engl J Med 1990;323(18):1274-1276

Peters AM

Recent advances and future projections in clinical radionuclide imaging (review article)

Br J Radiol 1990;63:411-429

Reichlin S

Clinical application of somatostatin receptor imaging (editorial)

J Clin Endocrinol Metab 1990;71:564-565

Kannan CR

Paraneoplastic syndromes, multiple endocrine neoplasia, and islet cell tumors.

Year Book of Endocrinol 1991,195-198.

Larson S

Receptors on tumors studied with radionuclide scintigraphy (editorial)

J Nucl Med 1991;32(6):1189-1192