

Nederlandse Samenvatting

Nederlandse samenvatting voor niet-ingewijde lezers

Lymfeklierkanker staat als vijfde op de ranglijst van meest voorkomende vormen van kanker. Ieder jaar wordt in Nederland bij ruim 2500 mensen lymfeklierkanker gediagnosticeerd. Bij 300 patiënten betreft het de ziekte van Hodgkin; bij de overigen gaat het om non-Hodgkin lymfoom. Het onderscheid tussen beide vormen is alleen onder de microscoop te maken. Bij het non-Hodgkin lymfoom onderscheiden we snelgroeiende "agressieve" en niet snelgroeiende "indolente" vormen. Het natuurlijke beloop van deze soorten lymfeklierkanker is heel verschillend. De behandeling varieert dan ook van beperkte radiotherapie, immunotherapie tot intensieve chemotherapie en stamceltransplantatie. De prognose is afhankelijk van het soort lymfeklierkanker, de uitgebreidheid van de ziekte (stadium), de leeftijd en conditie van de patiënt alsmede de respons op behandeling.

Het stadium van de ziekte en de respons op behandeling worden vastgesteld met behulp van beeldvormende technieken, zoals Computertomografie (CT). Hierbij wordt door middel van röntgenstraling informatie verkregen over de grootte en vorm van organen en ook lymfeklieren. Na afloop van behandeling is er bij patiënten met lymfeklierkanker vaak sprake van restafwijkingen. Deze restafwijkingen kunnen bestaan uit littekenweefsel, maar kunnen ook nog actieve ziekte bevatten. De CT-scan is niet in staat om deze van elkaar te onderscheiden.

Positron Emissie Tomografie (PET) is een relatief nieuwe beeldvormende techniek, waarmee met name stofwisselingsprocessen zichtbaar gemaakt kunnen worden door gebruik van radioactieve stoffen.

Kankercellen hebben een verhoogde stofwisseling en nemen meer glucose op dan andere cellen. Door glucose te koppelen aan een radioactief Fluor-atoom (^{18}F) wordt een radioactieve verbinding verkregen: FDG. Na injectie via een ader en verspreiding via de bloedbaan, zal dit radioactieve glucose zich vooral in een orgaan of weefsel met een verhoogde stofwisseling ophopen. Door middel van een PET-camera kan deze verhoogde stofwisseling in beeld worden gebracht. Bij patiënten met restafwijkingen na behandeling kan de PET-scan actieve ziekte onderscheiden van littekenweefsel, omdat littekenweefsel een hele trage stofwisseling heeft, en nauwelijks FDG opneemt.

Ook bij de galliumscan wordt gebruik gemaakt van een radioactieve stof (^{67}Ga). Deze radioactieve stof wordt ook opgenomen in lymfeklieren met een verhoogde stofwisseling. Daarnaast vindt opname plaats in lever, milt en darmen. Met behulp van een gamma-camera kan de gallium opname in beeld worden gebracht.

Hoofdstuk 2 beschrijft een onderzoek dat verricht werd bij een groep patiënten met de ziekte van Hodgkin, die in de periode 1975 tot 1995 werd behandeld met uitgebreide radiotherapie. Bij het in kaart brengen van het ziekteverloop (stagering) van deze patiënten werd gebruik gemaakt van de CT-scan. Deze techniek definieert lymfeklieren groter dan 1 centimeter als afwijkend. De keuze van de bestralingsvelden werd gebaseerd op de afwijkende lymfeklieren op de CT-scan. Na behandeling met radiotherapie ontstond bij bijna 1 op de 3 patiënten recidief ziekte, in 60% buiten het bestraalde gebied. De conclusie was dat de CT-scan niet gevoelig genoeg is voor het nauwkeurig in kaart brengen van de uitgebreidheid van de ziekte van Hodgkin.

Hoofdstuk 3 beschrijft een literatuuronderzoek naar de nauwkeurigheid van de FDG-PET scan bij de evaluatie van de eerstelijns behandeling van de ziekte van Hodgkin en het agressieve non-Hodgkin lymfoom. Na een uitgebreide zoekstrategie werden 15 artikelen over dit onderwerp geselecteerd. De resultaten van deze 15 artikelen werden kritisch bestudeerd en de zwakke punten van deze onderzoeken beschreven. Uit alle artikelen bleek dat de FDG-PET scan patiënten met restziekte na behandeling goed kan onderscheiden van patiënten zonder restziekte. Aan de hand van de uitkomsten van deze artikelen werd een model gemaakt, waarmee de kans op recidief ziekte na een positieve en na een negatieve PET-scan kan worden voorspeld.

Bij de toepassing van PET-scans voor de staging en beoordeling van respons op therapie tijdens en na behandeling, wordt de PET-scan meestal visueel beoordeeld. Dit wil zeggen dat de nucleair geneeskundige op basis van zijn kennis en ervaring de verschillende lymfeklier regio's als normaal of afwijkend beoordeelt. Deze beoordeling is uit de aard der zaak subjectief. In *hoofdstuk 4* beschrijven we een onderzoek naar de variatie in beoordeling tussen 11 nucleair geneeskundigen, die 37 PET-scans van patiënten met lymfeklierkanker hebben beoordeeld, in het kader van een PET workshop. De beoordeling van deze 11 nucleair geneeskundigen werd vergeleken met die van 2 zeer ervaren nucleair geneeskundigen (experts), waarbij deze laatste gold als de zogenaamde gouden standaard. Van de 37 PET-scans waren 10 scans gemaakt in het kader van staging en 27 als respons beoordeling tijdens en na behandeling (reststaging). Bij de beoordeling van de staging PET-scans werd ongeveer 60% van de scans beoordeeld conform de gouden standaard. Van de reststaging scans waren er 14 als PET-positief en 13 als PET-negatief beoordeeld door de experts. Circa 90% van de PET-positieve scans werden door de 11 deelnemers identiek beoordeeld als de experts. Van de PET-negatieve scans werd slechts 45% beoordeeld conform de gouden

standaard. Uit deze studie blijkt dat een gestandaardiseerde methode van beoordeling en verslaglegging dringend gewenst is.

Vóór de komst van de PET-scanner in het VUMC werd veelal gebruik gemaakt van de galliumscan voor de beoordeling van restmassa's na therapie. Bij de introductie van de PET-scanner werd een vergelijkend onderzoek gestart naar de waarde van een FDG-PET scan en een galliumscan na 2 kuren chemotherapie bij 26 patiënten met een agressief non-Hodgkin lymfoom (*hoofdstuk 5*). De PET-scans en de galliumscans werden beoordeeld door 4 ervaren nucleair geneeskundigen (2 teams van ieder 2 dokters), die niet op de hoogte waren van het beloop van de behandeling van deze patiënten. Van de 26 patiënten bleven er 11 ziektevrij na afronden van de behandeling, 14 patiënten kregen recidief ziekte en 1 patiënt ontwikkelde longkanker. Van patiënten met een positieve PET na 2 kuren ontwikkelde 75% een recidief, en van de patiënten met een negatieve PET bleef 64% na therapie ziektevrij. De uitslag van de galliumscan bleek niet voorspellend voor de uitkomst na therapie.

Vanuit de hypothese dat de uitkomst van een PET-scan, gemaakt na enkele kuren chemotherapie, voorspellend zou kunnen zijn voor de respons op de gehele behandeling is de PALET (**P**rognosis of **A**ggressive **L**ymphoma using **E**mission **T**omography) studie opgezet, beschreven in *hoofdstuk 6*. In samenwerking met collega's van het Universitair Medisch Centrum Groningen, het Universitair Medisch Centrum Nijmegen en het Academisch Ziekenhuis Maastricht werd bij 92 patiënten met een nieuw gediagnosticeerd non-Hodgkin lymfoom een geblindeerde PET-scan gemaakt juist voor de vierde CHOP-chemokuur (van totaal 6-8 kuren). Tijdens follow-up (mediaan 34 maanden) kregen 36 patiënten een recidief: 67% van de PET-positieve patiënten en 31% van de PET-negatieve patiënten. De 2-jaars progressie-vrije overleving bedroeg 42% voor de PET-positieve en 71% voor de PET-negatieve patiënten. Ook werd gekeken naar andere prognostische factoren die bepalend kunnen zijn voor de reactie op chemotherapie, zoals het LDH bij diagnose en de respons op CT na 3 kuren. Door combinatie van deze factoren met de interim-PET konden risicogroepen worden onderscheiden met 2-jaars progressievrije overleving variërend van 30-88%. De conclusie op basis van dit onderzoek is dat voor de patiënten met een onbehandeld agressief non-Hodgkin lymfoom, de PET-scan in de toekomst een belangrijke bijdrage kan leveren aan een behandeling op maat.

Hoofdstuk 7 beschrijft een onderzoek naar de voorspellende waarde van PET bij patiënten met een recidief van lymfeklierkanker. Deze patiënten worden behandeld met 3 intensieve chemokuren, gevolgd door een transplantatiekuur en stamceltransplantatie. Bij 101 patiënten

(78 met recidief non-Hodgkin en 23 met recidief Hodgkin lymfoom) werd voor aanvang van de therapie en na 2 intensieve kuren een PET-scan gemaakt, naast de gebruikelijke CT-scans. Van de non-Hodgkin lymfoom patiënten was 29% niet "PET-responsief" en deze groep had een 2-jaars progressievrije overleving van slechts 10%. Bij de Hodgkin patiënten was 21% niet "PET-responsief", maar voor hen was de 2-jaars progressievrije overleving toch nog 40%. Door de respons op PET te combineren met bekende klinische prognostische factoren als leeftijd, stadium van de ziekte, conditie van de patiënt, LDH en aanwezigheid van ziekte buiten de lymfeklieren konden 4 risicogroepen worden onderscheiden met progressievrije overleving variërend van 17% (hoog-risico patiënten) tot 95% (laag-risico patiënten). Uit dit onderzoek blijkt dat PET een waardevolle aanvulling is bij de behandeling van patiënten met recidief lymfoom, waarbij al tijdens de behandeling een slecht risicogroep kan worden onderscheiden waarbij een alternatieve behandeling zinvol kan zijn, maar ook een groep met duidelijk betere overlevingskansen onder het huidige regime.

In de laatste tien jaar is het gebruik van PET bij de staging en evaluatie van respons op behandeling enorm sterk toegenomen. De oorspronkelijke richtlijnen voor de respons evaluatie, gepubliceerd in 1999, zijn geheel gebaseerd op gebruik van CT-scanning. Het werd duidelijk dat een revisie van deze richtlijnen noodzakelijk was. Een internationale werkgroep werd samengesteld en deze kreeg de opdracht om richtlijnen op te stellen voor de toepassing en beoordeling van FDG-PET bij de behandeling van lymfeklierkanker, ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek en de dagelijkse klinische praktijk. *Hoofdstuk 8* beschrijft deze aanbevelingen, die gebaseerd zijn op de resultaten van internationale publicaties en de ervaring van deskundigen uit de praktijk. De waarde van PET is het meest duidelijk bij de evaluatie na beëindiging van behandeling bij patiënten met de ziekte van Hodgkin en het agressieve non-Hodgkin lymfoom. Bij deze patiënten is er vaak een restmassa zichtbaar, waarbij de CT-scan geen onderscheid kan maken tussen littekenweefsel of nog actieve ziekte. Omdat lymfeklierkankercellen een veel hogere glucosestofwisseling hebben dan littekenweefsel, is de PET-scan wel in staat deze van elkaar te differentiëren. Bij de evaluatie na chemotherapie moet de PET-scan tenminste 3 weken na de laatste kuur gemaakt worden. Na radiotherapie wordt een interval van tenminste 8 tot 12 weken aanbevolen. Bij het toepassen van de PET-scan na therapie is een visuele beoordeling (PET positief dan wel PET negatief) geschikt. Daarbij is in de richtlijnen duidelijk geformuleerd wat de definitie is van "PET positief". De consensus zoals beschreven in dit hoofdstuk biedt ondersteuning aan de continue dialoog tussen hematologen, nucleair geneeskundigen en radiologen.

De onderzoeken zoals beschreven in dit proefschrift hebben met name betrekking op het gebruik van FDG-PET bij het agressieve non-Hodgkin lymfoom, tijdens en na eerste en tweede lijns therapie. Recentelijk zijn er publicaties verschenen over de voorspellende waarde van PET na 2 chemokuren bij de ziekte van Hodgkin. De groep patiënten die nog PET-positief is na 2 kuren heeft een slechtere prognose dan de groep die na 2 kuren PET-negatief geworden is. Bij de PET-positieve patiënten is de ziekte kennelijk minder gevoelig voor de gegeven chemotherapie. De vraag is of intensievere chemotherapie in staat is die patiënten die PET-positief zijn na 2 standaard kuren alsnog in remissie te brengen. Voor de groep patiënten die PET-negatief geworden is na 2 standaard kuren, is de vraag of de huidige behandeling niet "overbehandeling" is, en of het resultaat niet net zo goed is te bereiken met minder chemokuren dan wel zonder toevoeging van radiotherapie. Dit is onderwerp van studie van de recent gestarte Hodgkin-trials.

Voor de implementatie van FDG PET in klinische studies is het van groot belang dat dit onderzoek op een gestandaardiseerde en uniforme wijze plaatsvindt. In Nederland is recentelijk de NEDPAS richtlijn ontwikkeld, waarin omschreven staat hoe de patiëntenvoorbereiding, de uitvoering en de beoordeling van de PET-scan in (HOVON) studieverband verricht dient te worden.

De technische ontwikkelingen met betrekking tot de PET-scanners staan niet stil. Een nieuwe ontwikkeling is het combineren van 2 of meer technieken zoals FDG PET en CT. Tot voor kort werden deze 2 technieken apart uitgevoerd en beoordeeld. Nu zijn er ook geïntegreerde PET-CT-systemen. Deze produceren FDG PET en CT-beelden welke nagenoeg simultaan verkregen zijn, hetgeen de interpretatie van de beelden vereenvoudigt en interobserver overeenkomst verbetert.

Ook worden nieuwe PET-tracers ontwikkeld waarmee andere (stofwisselings)processen dan de glucosestofwisseling zichtbaar gemaakt kunnen worden. De verwachting is dan ook dat de toepassing van de PET-scan de komende jaren nog een grote ontwikkeling zal doormaken.



Woorden van dank

Woorden van dank

Zo, het proefschrift ligt voor u; het boekje is af!

Hoewel mijn naam voor op de kaft staat, is dit proefschrift tot stand gekomen dankzij de inzet van en in samenwerking met vele collega's. Met heel veel plezier heb ik gewerkt met de mensen van zowel de hematologie als de nucleaire geneeskunde. Een groot deel van dit proefschrift bestaat uit klinisch onderzoek, waar vele patiënten belangeloos aan hebben meegewerkt. Ik ben hen daarvoor zeer dankbaar.

Professor dr. P.C. Huijgens, beste Peter, als co-assistent op 4-Oost gaf je me advies inzake de sollicitatie voor de opleiding tot internist. Na het sollicitatie gesprek belde jij 's avonds op "dat het wel goed zat". Na 2 jaar opleiding in het Spaarne Ziekenhuis Heemstede kwam ik je in het trappenhuis weer tegen en letterlijk 'in de wandelgangen' gaf je mij de gelegenheid om hematoloog te worden. Hoe ongelofelijk leerzaam zijn al die jaren geweest - en nog! Naast je vakkennis en organisatietalent zijn je kijk op het leven in het algemeen en je kijk op mensen in het bijzonder een bron van inspiratie. Je gaf me de ruimte en de tijd om al tijdens de opleiding kliniek, wetenschap en moederschap te combineren, waarvoor ik je zeer dankbaar ben.

Professor dr. O.S. Hoekstra, beste Otto, hoeveel goede discussies hebben we niet gevoerd over de betekenis van PET bij het maligne lymfoom. Je heldere inzicht en je enthousiasme hielpen me vaak over het dode punt heen. Dank voor de prettige samenwerking; ik hoop dat we die de komende jaren verder kunnen voortzetten.

Professor dr. G.J. Ossenkuppele, beste Gert, hematoloog in hart en nieren. Je fenomenale kennis in combinatie met een analytische geest en relativiseringsvermogen zijn van onschatbare waarde. Dank voor je luisterend oor en je weloverwogen adviezen. En vanaf nu ga ik meer mergen kijken!

Professor dr. E.F.I. Comans, beste Emile, je klinische blik en kennis van het maligne lymfoom zijn van groot belang geweest bij het beoordelen en herbeoordelen van talloze PET-scans. Waar ik je ook tegen kwam, altijd was er weer een bijzondere patiënt met een unieke PET-scan waar je je over verwonderde en waarbij je niet rustte tot het klinische beeld compleet was. Ik hoop nog vaak met je naar PET scans te kunnen kijken. Dank voor alle tijd die je in mijn boekje gestoken hebt.

Professor dr. E. Vellenga, beste Edo, er gaat vast niets boven Groningen, maar vanuit Amsterdam gezien is het toch altijd nog een hele afstand. Dank dat het toch gelukt is de cultuurverschillen te overbruggen. Met je onverstoorbare inzet voor de PALET is ook dat project goed afgerond.

Professor dr. A.A. Lammertsma, beste Adriaan, dank voor de vele lessen basisfysica voor leken. Met plezier denk ik terug aan je uitleg over evenwichtsconstanten, integralen en inputcurves. Maar soms ging het me wel wat boven de pet. Dank voor je bereidheid te opponeren tijdens de promotie.

De overige leden van de promotiecommissie, dr. P.J. Lugtenburg, dr. M.J. Kersten, prof.dr. S. Stroobants en prof.dr. W.J.G. Oyen dank ik voor de aandacht en de tijd die zij aan mijn proefschrift hebben geschonken.

Mijn directe collega's van de afdeling Hematologie, Sonja Zweegman, Martine Chamuleau, Jeroen Janssen, Arjan van de Loosdrecht en voorheen Roel Jonkhoff, dank ik voor jullie belangstelling en enthousiasme ten aanzien van mijn onderzoek. Als onderzoeker zonder pipet, flowkast en FACS voelde ik me soms een vreemde eend in de bijt. Ik bewonder jullie vanwege je kunst om intensief labonderzoek te combineren met (poli)klinische patiëntenzorg. Dank voor alle gezelligheid en team-spirit; ik hoop er nog tot in lengte van jaren van te genieten. Mariëlle Wondergem, inmiddels ook met PET-onderzoek gestart, jouw onderzoeksveld ligt nog tamelijk onontgonnen voor je. Maar het begin is er en ik ben benieuwd wat PET de komende jaren voor patiënten met een indolent lymfoom zal gaan betekenen. Otto Visser, kamergenoot, immunoPET bij B- én T-cel maligniteiten, nucleaire diagnostiek én radioimmunotherapie; kan het nog breder? Dank voor al je relativerende woorden en vele kopjes koffie als ik soms met stoom uit mijn oren zat te peinzen waarom de PET-data niet overeenkwamen met eerdere berekeningen. Het is altijd erger dan je denkt, maar soms valt het ook mee! Dank dat je paranimf wilt zijn voor en na het 'Hora est'.

De collega's van de Nucleaire geneeskunde en PET research, Annelies van Schie, Ilse Vermeltoort, Bart van Berckel, Pieter Raijmakers, Joris Tim, en voorheen ook Rick Pijpers en Jan Roos, dank voor jullie inzet om onze studiepatiënten op te vangen en jullie betrokkenheid bij het PET-onderzoek. Harry Hendrikse, radiofarmaceut, dank voor je meedenken op de achtergrond.

Een speciaal woord van dank aan Vivian Bongers, nucleair geneeskundige in het Diaconessenhuis in Utrecht. Je betrokkenheid bij en inzet voor de PET-workshops zijn de

basis geweest voor het interobserver artikel. De analyse was een taaie klus, maar het is toch gelukt.

Lotty Hooft, als medisch bioloog en epidemioloog heb je je enorm ingezet voor de ontwikkeling van de systematische reviews. Je hebt me ingewijd in een voor mij nog onbekende wereld van internal en external validity, likelihood ratios, homogeniteits-analyses en forest-plots. Dank voor je eindeloze geduld en de stralende glimlach waarmee je het me keer op keer weer hebt uitgelegd.

Gerda Lindauer-vd Werf dank ik voor de vele PET-artikelen die je hebt uitgeplozen, als voorbereiding op het review. Fijn dat je nu ook je (werk)plek gevonden hebt.

De medisch nucleair werkers, Suzette, Rob, Femke, Annemarie, Ton, Annemiek, Esther en voorheen ook Bas, dank voor jullie goede zorg voor onze patiënten, de scans die er met spoed toch nog tussen door konden, de extra reconstructies en de extra bloedafnames. Henri Greuter, bedankt voor de vele FDG bepalingen in bloed en serum.

Arthur van Lingen en Ronald Boellaard, als klinisch fysici zijn jullie enorm belangrijk voor het goed laten functioneren van de PET research! Goed dat de calibratie van de PET-scanners en centrale review van PET-scans nu van de grond is.

De niet-medische staffers van de Hematologie, Angelika Dräger, Gerrit Jan Schuurhuis, Hans van Oostveen en Jacqueline Cloos, dank voor jullie support voor het klinische PET-onderzoek. Het geheel is meer dan de som der delen, juist als je belangstelling zo verschillend is!

De dames van het trialbureau, Yvonne en Astrid als research nurses, Cinthy, Marjan, Maaïke, Ines, Joke, Tanja en sinds kort Corinne en Jannie, als datamanagers; jullie bijdrage is goud waard en echt onmisbaar voor het klinisch onderzoek! Dank voor alle protocollen die jullie naar de medisch ethische commissie hebben gebracht, de talloze CRF's die jullie hebben ingevuld, de updates die altijd snel klaar moesten, maar bovenal voor de gezelligheid.

De nurse practitioners, Corien Eeltink, Anita Kramers en nu ook Marieke Schoordijk, dank voor jullie goede zorg en (extra) aandacht voor onze patiënten.

De medewerkers van het hematologielab, waaronder de bloedbank, het hemostaselab, het stamcellab, de immunofenotypering en natuurlijk de research,; een laboratoriumdokter ben ik niet geworden en pipetten blijven mij vreemd. Verschil mag er zijn; ja, moet er zijn! Dank

voor jullie belangstelling voor mijn onderzoek. Ja, het boekje is nu echt af! Een speciaal woord van dank voor mijn reisgenoten, Monique, Floortje, Pauline en Hilde. Het wachten bij de bushalte en het doorstaan van alle files gaat echt sneller mét jullie.

De verpleegkundigen van de hematologie; jullie zijn een bloed-goed team! En dat is voor de HEMA de normaalste zaak van de wereld. Dank voor jullie geweldige zorg voor onze patiënten en je inzet voor het klinisch onderzoek. Binnenkort heb ik weer een paar maanden supervisie en dan zie je me weer dagelijks op 3B. Met plezier!

De fellows van de hematologie -en er zijn er velen geweest de afgelopen jaren- wil ik bedanken voor hun onmisbare bijdrage op de afdeling. Naast Djamilla Issa en Jozien Regelink wil ik speciaal Nicolette Dressel noemen. Als doctoraal student kwam je onderzoek doen naar de late effecten van radiotherapie bij Hodgkin patiënten. Vele lange én warme uren brachten we samen door op de Meander. Je nauwkeurigheid en volharding bij het verzamelen van alle data was enorm. Goed dat je nu fellow bij ons bent.

Gert Jan Timmers, alweer jaren hematoloog in het Amstelland ziekenhuis in Amstelveen, dank ik voor al die goede jaren dat we samen fellow waren en onze kamer op de Meander deelden. Maar naast die kamer zoveel meer! Het is een prestatie dat je naast je drukke praktijk in Amstelveen je proefschrift hebt afgerond. Ook nu lopen we weer gelijk op en binnenkort wonen jullie op steenworp afstand. Drinken we een glas en halen we goede herinneringen op!

De poli-dames van kamer 118, Geerthe -al van den beginne af- Irma, Pia, Ria, Ryonda en Lizelotte, dank voor jullie geweldige ondersteuning op de poli. Altijd weer nieuwe patiënten die eigenlijk gisteren al gezien moesten worden, CT-scans bij voorkeur morgen, spoedpatiënten onaangekondigd. En jullie reactie: alles staat al vol, maar laat maar komen. Wat moet dat moet. Top!

Onze secretaresses van de afdeling hematologie, Annette, Maartje en Marian, dank voor je met zorg getypte brieven, vele kopjes koffie en alle hand- en spandiensten bij de verzending van dit boekje.

De secretaresses van nucleaire geneeskunde, Amanda en Cemile, de vele administratieve klussen werden door jullie altijd snel en goed geklaard. Dank!

Alle collega's uit de perifere ziekenhuizen en het UMCG wil ik bedanken voor hun bijdrage aan onder andere de PALET-studie. Hoe lastig het was om patiënten te vragen voor een

geblindeerde studie realiseerden we ons pas later, maar het is toch gelukt om meer dan 100 patiënten te includeren! Dankzij jullie inspanning hebben we deze studie kunnen uitvoeren. Een speciaal woord van dank aan dr. Gustaaf van Imhoff voor zijn inzet bij onze gezamenlijke studies en nauwgezette commentaar op de vele versies van de manuscripten. Goed om gezamenlijk verder te werken aan de implementatie van PET in komende HOVON-studies! Dr. Jan Pruim dank ik voor de vele PET-scans die hij heeft beoordeeld. Ondanks de vele verschillen tussen VUMC en UMCG is het toch gelukt om multicenter studies te doen. Ik heb er veel van geleerd en één van de vruchten van onze samenwerking is toch de NEDPAS. Vanuit het UMCG hebben Miryam de Brouwer, Carolien Verhoogt en Olga Eriks-de Vries een belangrijke bijdrage geleverd aan het zorgvuldig verzamelen van de nodige onderzoeksgegevens. Bedankt voor de samenwerking!

Wim Sluiter, als statisticus heb je een bijzondere bijdrage geleverd aan onze studies. Dank voor de vele hazard ratios, subgroep analyses en je inzet voor de prognostische modellen.

Bart Schot, collega-onderzoeker eerst in het UMCG, nu alweer enige tijd in het Twenteborg ziekenhuis in Almelo, samen met jou heb ik een groot deel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek gedaan. De vele besprekingen halverwege in Zwolle, telefoongesprekken tot 's avonds laat, met de laptop op de knieën weer een manuscript aanpassen tijdens internationale congressen; het is toch gelukt! Je hebt je nu gesetteld vlak bij mijn geboortegrond; zullen we nog eens een ijsje gaan eten onder de fontein bij Talamini?

Peter en Judith Heslam, vanuit Cambridge hebben jullie mijn laatste pennenvruchten kritisch gelezen en van positief commentaar voorzien. Dank voor jullie tijd en aandacht.

Lieve vrienden, vriendinnen en familie; jullie zijn onmisbaar, zonder dat je dat zelf wellicht beseftte of ik dat zo duidelijk communiceerde. Door alle drukte van het werk, verbouwing, verhuizing en afronden van het boekje ben ik voor jullie de afgelopen tijd niet erg bereikbaar geweest. Het goede voornemen is er om daar nu verandering in te brengen.

Nicole, lieve zus, en Garbrich, lieve broer, onze band is onvoorwaardelijk. Door hoge toppen en diepe dalen zijn we elkaar steeds meer nabij gekomen. Gar, dank dat je als paranimf aan mijn zijde wilt staan. Ik laat de regie graag in jouw vertrouwde handen.

Lieve vader en moeder, ik dank je voor alles wat jullie mij gegeven hebben, de kansen die jullie me boden om te kunnen studeren en het vertrouwen dat jullie altijd in me gesteld

hebben. Helaas kan mijn vader dit nu niet meer meemaken, maar wat zou hij er blij mee geweest zijn!

Lieve Sicco, lieve Auke, Marten, Hester en kleine Sjoerd in ons hart; wat jullie voor mij betekenen is niet zomaar in simpele woorden uit te drukken. Ik vertel het jullie liever zelf...