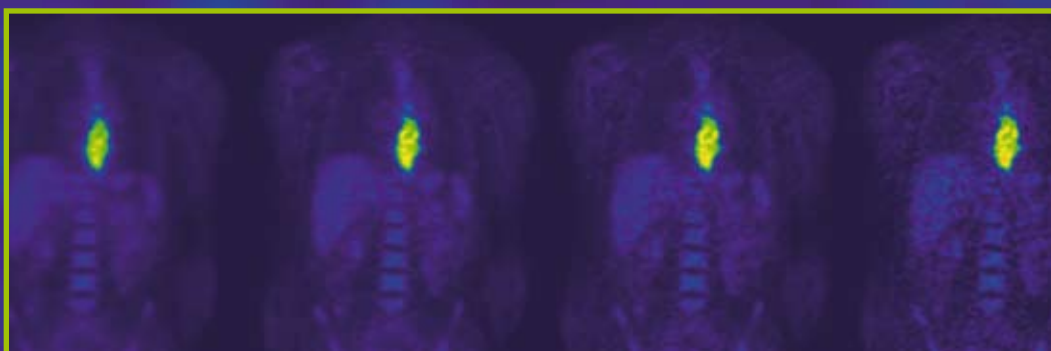


29e jaargang 2008 nummer 1 issn 1381 - 4842

T I J D S C H R I F T V O O R N U C L E A I R E G E N E E S K U N D E



**Breathgated scannen bij PET:
adembenemend of niet?**

Validatie van de Mo-99 doorbraaktest

**Samenwerking Nucleaire Geneeskunde en
Radiologie: ervaringen uit het veld**



COVIDIEN

Formerly Tyco Healthcare/Mallinckrodt

Octreoscan™

Your reliable diagnostic tool for diagnosis and staging of Neuro Endocrine Tumours

Experience the high impact on your clinical patient management

- When a primary has been resected, SSRS may be indicated for follow up (grade D)¹
- For assessing secondaries, SSRS is the most sensitive modality (grade B)¹

¹) Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours, J.K. Ramage et al, UKNET work for neuroendocrine tumours, GUT 2005, 54 (Suppl IV):iv1-iv16

For specific prescribing information of your country consult the local COVIDIEN office or its representative.

MALLINCKRODT MEDICAL BV
a Covidien company

Westerduinweg 3
1755 ZG Petten, The Netherlands
Telephone +31(0) 224 567890
Fax +31(0) 224 567008
E-mail info.nuclear@covidien.com

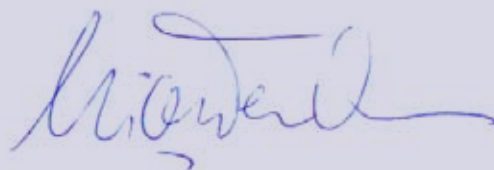
Trade name of the medicinal product: Octreoscan™ | **Qualitative and quantitative composition:** Octreoscan™ is supplied as two vials which cannot be used separately. 1 vial 4920/A with 1.1 ml solution contains at activity reference time: (¹¹¹In) Indium(III)chloride 122 MBq 1 vial 4920/B contains: Pentetreotide 10 µg. | **Indications:** ¹¹¹In pentetreotide specifically binds to receptors for somatostatin. Octreoscan™ is indicated for use as adjunct in the diagnosis and management of receptor bearing gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (GEP) tumours and carcinoid tumours, by aiding in their localisation. Tumours which do not bear receptors will not be visualised. | **Posology and method of administration:** The dose for planar scintigraphy is 110 MBq in one single intravenous injection. Careful administration is necessary to avoid paravascular deposition of activity. For single photon emission tomography the dose depends on the available equipment. In general, an activity dose of 110 to 220 MBq in one single intravenous injection should be sufficient. No special dosage regimen for elderly patients is required. There is limited experience on administrations in paediatric patients, but the activity to be administered in a child should be a fraction of the adult activity calculated from the bodyweight. | **Contraindications:** No specific contraindications have been identified. | **Special warnings and special precautions for use:** Because of the potential hazard of the ionizing radiation ¹¹¹In-pentetreotide should not be used in children under 18 years of age, unless the value of the expected clinical information is considered to outweigh the possible damage from radiation. Administration of a laxative is necessary in patients not suffering from diarrhoea, to differentiate stationary activity accumulations in lesions in, or adjacent to, the intestinal tract from moving accumulations in the bowel contents. In patients with significant renal failure administration of

¹¹¹In-pentetreotide is not advisable because the reduced or absent function of the principal route of excretion will lead to delivery of an increased radiation dose. Positive scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide reflects the presence of an increased density of tissue somatostatin receptors rather than a malignant disease. Furthermore positive uptake is not specific for GEP- and carcinoid- tumours. Positive scintigraphic results require evaluation of the possibility that another disease, characterised by high local somatostatin receptor concentrations, may be present. An increase in somatostatin receptor density can also occur in the following pathological conditions: tumours arising from tissue embryologically derived from the neural crest, (paragangliomas, medullary thyroid carcinomas, neuroblastomas, pheochromocytomas), tumours of the pituitary gland, endocrine neoplasms of the lungs (small-cell carcinoma), meningiomas, mamma-carcinomas, lympho-proliferative disease (Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphomas), and the possibility of uptake in areas of lymphocyte concentrations (subacute inflammations) must be considered. Radiopharmaceutical agents should only be used by qualified personnel with the appropriate government authorization for the use and manipulation of radionuclides. | **Interaction with other medicaments and other forms of interaction:** No drug interactions have been reported to date. | **Effects on the ability to drive and use machines:** ¹¹¹In-pentetreotide does not affect the ability to drive or to use machines. | **Undesirable effects:** Adverse effects attributable to the administration of Octreoscan™ are uncommon. Specific effects have not been observed. The symptoms reported are suggestive of vasovagal reactions or of anaphylactoid drug effects. **MANUFACTURED AND RELEASED BY:** Mallinckrodt Medical B.V., Westerdunweg 3, 1755 LE Petten, The Netherlands

Validatie van de Mo-99 doorbraaktest <i>Drs. W. de Jongh</i>	4
Breathgated scannen bij PET: adembenemend of niet? <i>J.G. van den Berg</i>	8
ORATIE Radiochemische oplossingen <i>Prof.dr. O.C. Boerman</i>	13
PROEFSCHRIFTEN Neurotoxicity of Ecstasy: Causality, Course, and Clinical Relevance <i>Dr. M.M.L. de Win</i>	20
Characterization of malignancy with FDG-PET <i>Dr. L.F. de Geus-Oei</i>	25
Advances in PET and multimodality imaging <i>Dr. W.V. Vogel</i>	28
Imaging Strategy in Differentiated Thyroid Cancer <i>Dr. T.T.H. Phan</i>	31
Diagnostic studies in amyloidosis <i>Dr. B.P.C. Hazenberg</i>	34
Abstracts wetenschappelijke vergadering van de NVNG	37
FORUM Ervaringen uit het veld	42
MARIE CURIE Award	46
METAward	47
MOET JE NOU EENS KIJKEN Positieve octreotidescintigrafie bij nasopharyngeal carcinoom	49
DIENST IN DE KIJKER Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam	50
BOEKBESPREKING	52
Mededelingen uit de verenigingen	53
Cursus- en Congresagenda	54

Geachte lezer, geachte auteur,

Graag licht ik deze aanhef even toe, want misschien voelt u zich niet direct aangesproken als auteur. Ons blad bestaat dit jaar dertig jaar! Een lange periode waarin ons vak niet stilgestaan heeft. Dit zesde lustrum leek ons een goed moment het tijdschrift in een geheel nieuw jasje te steken. De kleur is frisgroen en voelt aan als de lente. En deze frisse lentebries waait ook in de redactie. Dit lustrum grijpen wij aan om onszelf nieuwe doelen te stellen. We leggen daarbij de lat hoog. Om kort te gaan: het is onze ambitie om in 2010 PubMed geïndexeerd te zijn. U denkt misschien "dat is hoog gegrepen", maar we hebben er alle vertrouwen in dat dat ons, in samenwerking met u, ook lukken gaat. Er moet nog wel het één en ander gebeuren voordat wij volgens de regelen der kunst "PubMed-proof" zijn en de stap durven wagen de proeve van beoordeling te doorstaan. Tijdens de ledenvergadering zal ik u en détail vertellen wat er allemaal veranderen gaat. Wat u er op korte termijn van gaat merken, kan ik nu alvast in grote lijnen vertellen. Ten eerste dienen in de toekomst alle ingezonden artikelen voorzien te zijn van een samenvatting in het Engels. Ten tweede moeten we ons nog strenger houden aan een standaard format waarin artikelen aangeleverd worden. Hiertoe hebben wij nieuwe instructies voor auteurs geschreven, die vanaf 1 april te vinden zijn op de websites van de NVNG en de SBNG. De derde en belangrijkste eis is om nog meer wetenschappelijke inhoud te geven aan ons blad. Concreet betekent dit meer wetenschappelijke artikelen. Uiteindelijk is PubMed indexering natuurlijk geen doel op zich, maar een tussenstap op weg naar het uiteindelijke doel: het verkrijgen van een impact factor. Nog een lange weg te gaan dus. Maar laten we bij het begin beginnen. Enkele Nederlandstalige vakbladen van andere specialismen zijn ons reeds in dit traject voorgedaan. En zeer recentelijk is het ook de cardiologen gelukt dit traject met "The Netherlands Heart Journal" succesvol te doorlopen. Dat het verkrijgen van PubMed indexering een realistisch doel is, moge dus duidelijk zijn. Gelukkig voelen wij ons gesteund door onze adviesraad. Na de zomer is onze eerste brainstormavond gepland waarin deze raad van wijze dames en heren hardop gaat meedenken over de (wetenschappelijke) inhoud en toekomst van ons blad. Een bijeenkomst waar wij veel van verwachten. Wij als redactie proberen de voorwaarden te scheppen, maar u zult begrijpen dat we hier met z'n allen de schouders onder moeten zetten om er vervolgens individueel en als beroepsgroep beter van te worden. Wij rekenen daarbij op uw inzet!



Lioe-Fee de Geus-Oei
Hoofdredacteur



Validatie van de Mo-99 doorbraaktest



Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, afdeling radiologie en klinische farmacie, Amsterdam

Drs. W. de Jongh



Dr. E.J.F. Franssen

Inleiding/Achtergrond:

Het elueren van de Mo-99 – Tc-99m generator kan Mo-99 verontreinigingen in het Tc-99m pertechnetaat opleveren. Deze verontreiniging is zeer ongewenst omdat Mo-99 geen medische toepassing heeft, en behalve een harde gammastraler [740 keV, yield 0,122 (Bq.s)⁻¹] ook een β -emitter [443 en 133 keV; yield 0,82 resp. 0,166(Bq.s)⁻¹] met een halveringstijd $T_{1/2} = 66$ uur is. Bij inwendige besmetting, zoals dat in het vakdiscipline Nucleaire Geneeskunde plaatsvindt, wordt aangenomen dat molybdeen zich vanuit het bloed voor 10% naar het skelet verdeelt en daardoor een biologische halveringstijd ($T_{1/2}^b$) van 10^4 dagen heeft. Voor de overige organen/weefsels (50%) geldt een fractie van 10% met een $T_{1/2}^b = 1$ dag en 90% met $T_{1/2}^b = 10$ dagen. De Mo-99 dosisconversieconstante voor ingestie, DCC_{ing} , bedraagt 1.10^{-9} Sv/Bq ; vergelijk Tc-99m: $DCC_{ing} = 2.10^{-11} \text{ Sv/Bq}$.

De wettelijke grens:

De Europese Pharmacopee en de Nuclear Regulatory Commission (NRC) geven beide een limiet op voor Mo-99 doorbraak die is gesteld op $< 1\%$ Mo-99 activiteit ten opzichte van de Tc-99m activiteit [1].

Praktijk: op afdelingen radiofarmacie circuleren diverse protocollen die de werkwijze beschrijven waarop de Mo-99 doorbraak gecontroleerd dient te worden. In de dagelijkse praktijk dient ieder vers Tc-99m pertechnetaat-eluaat gecontroleerd te worden op het overschrijden van de bovenvermelde Mo-99 limiet.

De gebruikte methode bestaat uit het afschermen van de relatief zwakke Tc-99m-straling door een voldoende dikke loodwand. Door deze afscherming zou alleen de Mo-99 gammastraling uit het eluaat met de dosiscalibrator gedetecteerd kunnen worden. Veelal wordt volstaan met het uitvoeren van voorschriften die de fabrikant van de dosiscalibrator ten aanzien van deze controle heeft meegeleverd. Echter, de GMP-(z) eisen die aan het bereiden van radiofarmaca gesteld worden, vereisen validatie van analysemethodes (GMP en GMP-z richtlijnen).

Doel van het onderzoek:

Validatie van de Mo-99 doorbraak meting in de dagelijkse praktijk.

Validatie:

Het betreft de validatie van standaardsoftware (IBC606 Versie 1.01, Veenstra, Joure) zoals die door de fabrikant van de dosiscalibrator in het radiofarmaciellaboratorium is geïnstalleerd. Deze software wordt door de apothekersassistenten, analisten en MNW-s dagelijks gebruikt om na iedere elutie de Mo-99 doorbraak te controleren (Installation Qualification). In tweede instantie is de procedure in de dagelijkse praktijk gevalideerd bij de elutie door verschillende medewerkers die radiofarmaca bereiden (Operation Qualification). In de toekomst zal dit periodiek herhaald kunnen worden (Performance Qualification).

Materiaal en methoden

Mo-99 is niet op eenvoudige wijze van de farmaceutische industrie te verkrijgen, en is bovendien niet praktisch en veilig om in een hotlab omgeving mee te experimenteren. Daarom is gekozen voor I-131 als vervanger van Mo-99. Het in de nucleaire geneeskunde veel gebruikte isotoop I-131 is eveneens een β^- -emitter [192 keV; yield 0,894 (Bq.s)⁻¹] met een harde gammapijk [365 keV, yield 0,812 (Bq.s)⁻¹]. Vergelijk: Mo-99 met een gammapijk van 740 keV [yield 0,122 (Bq.s)⁻¹] is ook een β^- -emitter [133 en 443 keV; yield 0,82 resp. 0,166(Bq.s)⁻¹]. Op basis van deze eigenschappen is gekozen voor I-131 om een praktische validatie van de Mo-99 doorbraak in de bedrijfsvoering van een radiofarmaciellaboratorium uit te voeren.

In de eerste plaats is nagegaan of I-131 als substituuat voor Mo-99 kan dienen. Substitutie vereist dat de gammastraling van Tc-99m veel sterker ($>>10^4$) wordt afgeschermd door de loodwand dan de gammastraling van I-131. In de tweede plaats moet transmissie door de loodwand van I-131 gammastraling dermate groot zijn (orde grootte: gelijk aan de transmissie van Mo-99 straling) dat detectie door de

Isotoopkeuze en instelling dosiscalibrator	Tc-99m Versterkingsfactor 236 Schaalfactor 1			Mo-99 Versterkingsfactor 236 Schaalfactor 5			I-131 Versterkingsfactor 447 Schaalfactor = 1		
Afscherming	geen	loodpot		geen	loodpot		geen	loodpot	
	MBq	MBq	Absorptie	MBq	MBq	Absorptie	MBq	MBq	Absorptie
Isotoop\calibratie-activiteit									
I-131 \ 2,8 MBq	3,74	0,68	5,50	18,83	3,42	5,51	2,71	0,5	5,42
I-131 \ 4,9 MBq	6,80	1,25	5,44	33,50	6,10	5,49	4,86	0,87	5,59
I-131 \ 13,5 MBq	18,40	3,37	5,46	94,40	16,92	5,58	13,44	2,48	5,42
Tc-99m eluaat 3310 MBq	3310	0,011	3,0 .10 ⁵	16480	0,065	2,5 .10 ⁵	2420	0,008	3,0 .10 ⁵

Tabel 1. Gemeten activiteiten bij verschillende instellingen van de dosiscalibrator; met en zonder loodafscherming.

dosiscalibrator nog voldoende nauwkeurig plaats vindt. In de praktijk wordt een cilindervormige loodpot met 6 mm dikke wanden voor deze afscherming gebruikt. Voor deze controle werd van 1 zuiver Tc-99m eluaat (3310 MBq) en 3 zuivere I-131 monsters (2,8 , 4,9 en 13,5 MBq) de activiteiten met en zonder loodpotafscherming gemeten.

Tabel 1 geeft de gebruikte activiteiten en de gemeten activiteiten in de dosiscalibrator (Firma Veenstra Instruments, type VIK 202 met VDC405 analyser; gekoppeld aan IBC-606 versie 1.01).

Uit deze meetresultaten valt af te leiden dat de afscherming van Tc-99m gammastraling (140keV) door de loodpot een factor $5 \cdot 10^4$ hoger is dan de afscherming van I-131 straling. Verder bedraagt de transmissie van de I-131 straling door de loodpot circa 20%. Op basis van deze gegevens is I-131 toepasbaar als Mo-99 vervanger in deze testvalidatie. De versterking van de ionisatiestroom uit de dosiscalibrator is voor Mo-99 ongeveer een factor 7 hoger dan voor I-131. Dit betekent dat deze testvalidatie een "worst case scenario" voorstelt van een werkelijke Mo-99 doorbraak.

Deel 2

Metingen gedurende 2 dagen bij de bereiders.

Mo-99 doorbraak simulatie: de simulatie bestond uit het bereiden van een zestal Tc-99m zuivere pertechneetaat eluaten met bekende activiteiten, die elk werden verontreinigd met zes eveneens bekende activiteiten I-131. De mate van I-131 verontreiniging werd voor de apothekersassistenten en MNW onbekend gehouden. Iedere medewerker kreeg 3 eluaten aangeboden waarvan 2 met een (gesimuleerde) te hoge Mo-99 doorbraak.

Bij de evaluatie van het protocol werd gebruik gemaakt van de apparatuur en de software zoals geleverd en geïnstalleerd

door de fabrikant van de dosiscalibrator. Voor de afscherming van de Tc-99m straling werd gebruik gemaakt van een cilindervormige loodpot met 6 mm dikke wanden waarin de eluaten werden geplaatst en gemeten. Bij de Mo-99 doorbraakmeting vindt een achtergrondmeting plaats met de lege loodpot en de lege dipper in de dosiscalibrator.

Discussie.

Aan de hand van de aanwijzingen die door het validatieprogramma worden gegeven, zijn apothekersassistenten en MNW-s in staat op correcte wijze eluaten af te keuren op grond van te hoge Mo-99 doorbraak. Deze verificatie van het protocol is mogelijk door I-131 als dummy voor Mo-99 aan de Tc-99m eluaten toe te voegen.

Conclusie:

I-131 is, als tracer toegevoegd aan Tc-99m eluaat, geschikt om de controle op Mo-99 doorbraak, te verifiëren. Dummy metingen met Jodium-131 zijn geschikt voor een praktische en veilige validatie van de molybdeen-doorbraak test . Op deze wijze kan de geïnstalleerde bereidingssoftware gevalideerd worden. Verder kan deze procedure dienen ter validatie in de dagelijkse praktijk bij het meten van de Mo-99 doorbraak door verschillende lab-medewerkers.

Literatuur

1. European Pharmacopoeia Ed VI, 1 January 2008.
2. Nuclear Regulatory Commission (NRC) document 10CFR35.204: Permissible molybdenum-99 concentration.
3. <http://www.fda.gov/cdrh/humfac/frqs.html>
4. Good Manufacturing Practices Hospital Pharmacy. Publication of the Dutch Hospital Pharmacists in co-operation with the Royal Association for the Advancement of Pharmacy, February 1998 KNMP/NVZA (Dutch version October 1996).

Metingen Mo-99 doorbraak testprotocol in IBC-606			
	Eluaat 1	Eluaat 2	Eluaat 3
Inhoud			
Tc-99m [GBq]	1,04	1,06	1,08
I-131 [MBq]	1,62	1,00	0,38
Metingen [MBq]	Ass.-1		
Lege loodpot	0,14	0,18	0,15
Tc-99m eluaat in loodpot	2,13	1,35	0,66
Lege dipper	0,03	0,04	0,03
Tc-99m eluaat in dipper	945	987	992
Doorbraak [%]	0,211	0,118	0,051
Berekend	0,211	0,119	0,051
Resultaat doorbraakmeting	te groot	te groot	goed
	afgekeurd	afgekeurd	
	Ass.-2		
Metingen [MBq]			
Lege loodpot	0,15	0,14	0,12
Tc-99m eluaat in loodpot	2,12	1,37	0,7
Lege dipper	0,03	0,03	0,03
Tc-99m eluaat in dipper	923,4	932	949,9
Doorbraak [%]	0,214	0,132	0,06
Berekend	0,213	0,132	0,061
Resultaat doorbraakmeting	te groot	te groot	goed
	afgekeurd	afgekeurd	
	Eluaat 4	Eluaat 5	Eluaat 6
Tc-99m [GBq]	1,07	1,08	0,97
I-131 [MBq]	0,52	1,38	1,03
	MNW		
Metingen [MBq]			
Lege loodpot	0,34	0*	0*
Tc-99m eluaat in loodpot	1,02	1,95	1,56
Lege dipper	0,06	0,04	0,05
Tc-99m eluaat in dipper	904,4	958,3	902,3
Doorbraak [%]	0,075	0,203	0,173
Berekend	0,074	0,203	0,173
Resultaat doorbraakmeting	Goed	Te groot.	Te groot.
		afgekeurd	afgekeurd
		*achtergrondaf trek ingeschakeld	*achtergrondaf trek ingeschakeld

Tabel 2 Resultaten van de Mo-99 doorbraaktest, uitgevoerd door 2 apothekersassistenten en 1 MNW



I.D.B. Holland B.V.
I.D.B. België B.V.B.A

Lu-177

P-32

Xe-133

Cr-51

I-131 HSA

I-125

I-124

I-131 Curicap

Schillingtest



I.D.B. Holland B.V. - Weverstraat 17 - 5111 Baarle-Nassau
Tel. +31 (13) 507 9558 - info@idb-holland.com

I.D.B. België B.V.B.A. - Koningsstraat 35 - 2380 Weelde België
Tel. +32 (0)14 635 170 - info@idb-belgie.com

Breathgated scannen bij PET: adembenemend of niet?

Een onderzoek naar de invloed van breathgated scannen tijdens een FDG-PET wholebody onderzoek bij patiënten met een NSCLC

Afstudeerproject opleiding HBO-MBRT, Academie voor Gezondheidsstudies Hanzehogeschool Groningen In opdracht van dr. S. Knollema, afdeling Nucleaire Geneeskunde van de Isala klinieken te Zwolle.



J.G. van den Berg



A. Wittenberg



A.G. Kuiper

Samenvatting

Door introductie van nieuwe breathgated triggering apparatuur kan tijdens een FDG-PET wholebody scan een betere visualisatie verkregen worden van het gebied bij het diafragma. Doel van dit onderzoek is te beoordelen wat de invloed is van de breathgated scanmethode bij patiënten met NSCLC. Hierbij is onderzoek gedaan op het gebied van de SUV-waarde, volume, beweging en plaats van de laesie. Ook is de visuele meerwaarde van breathgated scannen, in combinatie met de situering van de laesie, beoordeeld. Voor de beantwoording van de vraagstellingen is gebruik gemaakt van een literatuur- en patiëntenstudie. In de literatuurstudie zijn vijf wetenschappelijke artikelen opgenomen, welke door middel van de EBP-richtlijnen van de opleiding MBRT zijn beoordeeld op hun betrouwbaarheid en validiteit. De patiëntenpopulatie bestond uit 25 patiënten met gezamenlijk 48 laesies. Alle berekeningen en metingen die nodig waren bij het verwerken van de patiëntendata werden uitgevoerd op het Advantage Work (AW)-station van General Electrics (GE). Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat breathgated scannen zorgt voor een toename in de SUV-waarde en een afname in het volume van de laesie. Het blijkt dat ruim de helft van de laesies gesitueerd is in het midden of net onder het midden van de long. De verdeling van de laesies in de linker- dan wel rechterlong is in verhouding nagenoeg gelijk. Verder lijkt er geen relatie te bestaan tussen de plaats van de laesie in de long en de mate van beweging. De hoofdlaesie is bij ongeveer 65% in het longparenchym gelokaliseerd. Tot slot zorgt breathgated scannen met name bij laesies

die gesitueerd zijn in het mediastinum voor een visueel verschil. Dit komt tot uiting in een beter contrast en een beter afgrensbare laesie.

Inleiding

Sinds kort is er nieuwe breathgated triggering apparatuur op de markt waarmee een betere visualisatie van het gebied bij het diafragma gemaakt kan worden en waarmee met minder artefacten gescand kan worden tijdens een FDG-PET wholebody scan. Deze zogenoemde breathgated scanmethode koppelt de periode van scannen aan de ademhaling van de patiënt. Wanneer de diagnose meer accuraat kan worden gestadiseerd, kan dit invloed hebben op de behandeling van de patiënt.

In Nederland is deze methode van scannen nog vrij onbekend. In opdracht van de afdeling Nucleaire Geneeskunde van de Isala klinieken in Zwolle, waar sinds kort op de PET-CT de mogelijkheid is tot breathgated scannen, is onderzoek gedaan naar deze methode. Voor dit onderzoek is de volgende probleemstelling geformuleerd: 'Hoe zorgt breathgated scannen, zoals het door de fabrikant GE wordt voorgeschreven bij een FDG-PET wholebody onderzoek bij patiënten met NSCLC, voor een betere detectie van afwijkingen rondom het diafragma?' Hierbij is onderzoek gedaan op het gebied van de SUV-waarde, volume, beweging en plaats van de laesie. Ook is de visuele meerwaarde van breathgated scannen beoordeeld. Voor de beantwoording van de vraagstellingen is allereerst gebruik gemaakt van een literatuurstudie en vervolgens van een patiëntenstudie.

In dit artikel zal allereerst worden ingegaan op het principe van breathgated scannen en het uitvoeren daarvan. Vervolgens wordt een beschrijving gegeven van de gehanteerde onderzoeksmethode bij het literatuur- en patiënten onderzoek. Daarna komen de resultaten en de conclusie/discussie aan bod. Tot slot worden er aanbevelingen gegeven.

Breathgated scannen

Bij breathgated scannen wordt de ademhaling van de patiënt geregistreerd door middel van een trackingcamera en een marker met reflectoren. Deze marker wordt op de thorax dan wel het abdomen van de patiënt gelegd. De trackingcamera registreert de beweging van de reflectoren en daarmee de ademhalingsbeweging van de patiënt. Deze ademhalingsbeweging wordt omgezet in een curve. De verkregen curve wordt verdeeld in vijf delen, de zogenaamde bins. Per bin telt de PET-scanner twee minuten en door de opnamen die per bin gemaakt worden achter elkaar te zetten wordt de ademhalingsbeweging in het Field Of View (FOV), dat breathgated gescand is, zichtbaar. Het gebruik van breathgating kan op verschillende manieren toegepast worden in de praktijk. Zo kan ervoor gekozen worden om allereerst een standaard wholebody scan uit te voeren. Vervolgens kan aan de hand hiervan bepaald worden of en van welk gebied een breathgated FOV noodzakelijk is. Belangrijk is dat deze laesie of het diafragma in het midden van het FOV ligt, omdat de beeldkwaliteit aan de randen van het FOV aanzienlijk minder is. Er kan ook voor gekozen worden in de zeven FOV's die een wholebody scan in Zwolle telt, één FOV breathgated te laten zijn. Voor het uitvoeren van een breathgated scan is geen extra voorbereiding voor de patiënt nodig. Wel zijn enkele aanpassingen in de onderzoeksruimte van belang. Aan het einde van de onderzoekstafel zal de trackingcamera bevestigd moeten worden. Afhankelijk van de ademhalingswijze van de patiënt zal een blokje met reflectoren geplaatst worden op het lichaamsdeel dat tijdens ademen het meest beweegt. Het is belangrijk de patiënt te instrueren om gelijkmatig adem te halen. Doormiddel van de ring die achter de camera zit, kan het contrast maximaal ingesteld worden (zie figuur 1). Ook moet het licht in de onderzoeksruimte gedimd worden. Op de Varian computer kan beoordeeld worden of de ademhaling voldoende geregistreerd wordt.

Beschrijving onderzoek

In de literatuurstudie werd gebruik gemaakt van recente artikelen die zijn gevonden in diverse databases zoals Pubmed en Cochrane. Deze artikelen zijn samengevat en beoordeeld op hun betrouwbaarheid en validiteit, zoals beschreven in de huidige EBP-richtlijnen van de opleiding MBRT. Alleen de artikelen die voldeden aan de richtlijnen zijn meegenomen in het onderzoek. In totaal is gebruik gemaakt van vijf artikelen (zie bronvermelding).

Tijdens de patiëntenstudie is gebruik gemaakt van de breathgated scanmethode waarbij na het uitvoeren van een



afb. 1
De tracking camera achterop de radiotherapieplank bevestigd. D.m.v. de ring wordt scherpgesteld op de reflectoren.

wholebody scan bepaald kan worden welk FOV breathgated gescand gaat worden. Indien mogelijk konden op deze manier meerdere laesies in één FOV afgebeeld worden. In totaal zijn 25 patiënten gescand voor dit onderzoek. Deze patiënten bevatten in totaal 48 laesies (zie tabel 1) en werden in een tijdsbestek van vijf weken gescand. In het onderzoek werd alleen gebruik gemaakt van patiënten met NSCLC. Voorwaarde was dat de te onderzoeken laesie duidelijk te onderscheiden moest zijn van zijn omgeving om betrouwbare metingen uit te kunnen voeren. Patiënten met een onregelmatige ademhaling werden van het onderzoek uitgesloten. Voor het berekenen van de SUV-waarde was het noodzakelijk dat de gegevens van de activiteit die de patiënt kreeg toegediend werden ingevuld bij het selecteren van het protocol. In overleg met twee nucleair geneeskundigen is besloten om voorlopig geen breathgated CT uit te voeren met het oog op stralingshygiëne.

Aantal laesies in patiënt	Aantal patiënten	Totaal aantal laesies
1	13	13
2	5	10
3	4	12
4	2	8
5	1	5
Totaal		48

Verwerken van de gegevens

AW-station. Na het reconstrueren van de data die verzameld zijn door zowel nongated als breath-gated te scannen, is het mogelijk om op het AW-station diverse metingen te verrichten. Deze metingen werden door twee leden van de afstudeergroep uitgevoerd, die elkaar controleerden.

Volume en SUV-waarde. De data werden beoordeeld met behulp van twee softwareprotocollen, een voor de nongated afbeeldingen en een voor de breathgated afbeeldingen. Met behulp van een matrix werd visueel zo nauwkeurig mogelijk een ROI rondom de laesie getekend. Softwarematig werd daarmee het volume [cm³] van de laesie bepaald. Hierbij is nauwkeurig gelet op de grootte van het ROI. Deze moest in het coronale, sagitale en axiale vlak om de gehele laesie getekend zijn. Om de SUV-waarde te bepalen waren er diverse gegevens nodig, zoals de geïnjecteerde activiteit, tijdstip van injectie en scan, gewicht van de patiënt en de halfwaardetijd van FDG. In het uitwerkprogramma 'Volume Viewer 2' werd de instelling SUVbw [g/ml] geselecteerd, deze instelling geeft de SUV body weighted weer.

De SUVbw werd vervolgens berekend met de volgende formule:

$$\frac{\text{ROI-waarde [kBq/cc]} \cdot \text{massa van de patiënt [kg]}}{\text{netto geïnjecteerde activiteit [MBq]}}$$

Beweging van de laesie. Hier is allereerst gekeken in welk vlak (X-, Y- en Z-richting) de laesie zich maximaal afbeeldde. Vanuit deze positie werd vervolgens de beweging van de laesie gevolgd in de vijf verschillende bins. Binnen elk vlak werd de maximale verplaatsing in millimeters [mm] opgenomen in de resultaten.

Plaats van de laesie. Om te bepalen in welk gedeelte van de long de laesie zich bevond, is gekeken naar de maximale lengte van de betreffende long [cm]. Iedere long is in deze richting opgedeeld in 6 gelijke delen (zie afbeelding 2). Bij de beoordeling van deze deelvraag is alleen gekeken naar de plaatsing van de laesie in craniale en caudale richting.

Visuele meerwaarde van breathgated scannen. Bij dit beoordelingspunt werd allereerst een scheiding gemaakt tussen laesies die voornamelijk gelokaliseerd zijn in het longparenchym of in het mediastinum. Vervolgens werd beoordeeld wanneer een laesie beter gevisualiseerd kon worden: nongated of breathgated gescand. Punten die hierbij in overweging werden genomen waren afgrensbaarheid, mate van activiteitsopname en verandering in vorm en volume.

Resultaten

Volume en SUV-waarde. Uit de geselecteerde artikelen bleek dat breathgated scannen op een PET-CT een bruikbare methode is om artefacten die veroorzaakt worden door ademhaling te verminderen. Tevens werd duidelijk dat door breathgated scannen de SUV-waarde nauwkeuriger kon worden bepaald. Uit metingen kwam naar voren dat de volumes van laesies, die gescand waren volgens de breathgated scanmethode, soms wel 34% kleiner waren

dan bij nongated scans. De laesie is nu bewegend gescand, waardoor de laesie meer straling heeft uitgezonden op dezelfde plaats. De SUV-waarde nam dan ook toe.

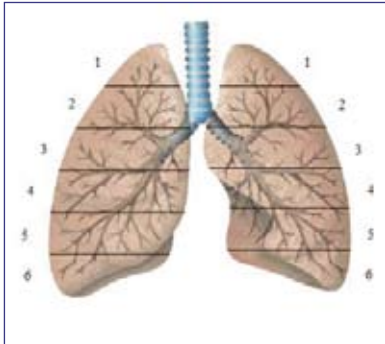
De patiëntenstudie heeft de volgende resultaten opgeleverd: van de 48 gemeten laesies was er bij 45 laesies sprake van een toename in de SUV-waarde. Deze toename in de SUV-waarde varieerde van 0% tot in een enkel geval 69%. Wat het volume betreft, bleek dat bij 35 van de 48 laesies sprake was van een volumeafname (73%). Deze volumeafname varieerde van 0% tot in een enkel geval 52% ten opzichte van de nongated scan. Bij dit beoordelingspunt moet opgemerkt worden dat bij één patiënt breathgated een extra laesie zichtbaar werd. De nongated opname werd door ademhaling dusdanig 'vervaagd' dat slechts één laesie zichtbaar was.

Beweging van de laesie. Slechts één artikel behandelde de beweging van de laesie (3). Uit dit artikel bleek dat volgens onderzoek de meeste beweging plaatsvond in de X- en de Y-richting. Hierbij werd echter opgemerkt dat de variaties in de Z-richting kleiner waren, omdat bij 80% van de onderzochte patiëntenpopulatie de laesies zich in de apex van de longen bevonden.

Uit de resultaten van de patiëntenstudie bleek dat 8 laesies niet zichtbaar bewogen hebben. Twee laesies waren niet op beweging te beoordelen. Deze laesies veranderden tijdens de ademhaling dusdanig van vorm dat een meting onmogelijk werd. Van de in totaal 38 laesies die wel bewogen, was er bij 31 laesies beweging in de Z-richting. 19 laesies bewogen in de X-richting en 20 laesies in de Y-richting. De meeste beweging viel tussen de 0,1 en de 5,5 mm. De meest voorkomende gecombineerde beweging vond plaats in de X- en Z-richting, dit was bij 8 van de 46 laesies het geval. In de Y- en Z-richting was dit bij 8 laesies het geval. Bij 6 laesies was er beweging in zowel de X- als de Y- en Z-richting.

Plaats van de laesie. In geen enkel artikel werd ingegaan op de plaats van de laesie in de long. De resultaten van de patiëntenstudie met betrekking tot de plaats van de laesie in de long zijn als volgt: van de 48 laesies waren er 32 gesitueerd in het gebied 3, 4 en/of 5 (zie afbeelding 2). Dit is ongeveer 67%. De links-rechts verdeling van de laesies in de patiënt was nagenoeg gelijk, namelijk 25 links en 23 rechts.

Relatie plaats en beweging. In de artikelen is niet ingegaan op de relatie tussen de plaats en de beweging van een laesie. Tijdens het onderzoek is dit wel onderzocht. Het meest opvallende resultaat is dat er negen laesies in de categorie 4,5 van de long gesitueerd waren. Uit metingen blijkt dat ruim de helft van de laesies in het midden of net onder het midden van de long gesitueerd zijn. De links-rechts verhouding in de verdeling van de laesies is nagenoeg gelijk. Wanneer een koppeling gemaakt wordt tussen de plaats van de laesie in de long en de mate van beweging, kan hier geen duidelijke conclusie getrokken worden.



afb. 2
Categorie indeling long

Bewerking van een afbeelding die te vinden is op: http://longziekte.weblog.nl/longziekte/2004/06/de_longen_.html (23-05-2007)

Visuele meerwaarde van breathgated scannen. Ook op de visuele meerwaarde van breathgated scannen werd in geen enkel artikel ingegaan. Uit de patiëntenstudie bleek dat 65% van de laesies uitging van het longparenchym. Breathgated scannen zorgt met name bij laesies die gelokaliseerd zijn in het mediastinum voor een visueel verschil. Dit komt tot uiting in een beter contrast en een beter afgrensbare laesie.

Discussie

Verzamelen van patiëntendata. In dit onderzoek zijn alleen patiënten met NSCLC opgenomen waarbij na de nongated wholebody scan bleek dat er zich in de longen een laesie bevond. Dit is echter niet at random, dan had van tevoren bepaald moeten worden welke patiënten op een bepaalde dag breathgated gescand gaan worden. Alleen dan kan met zekerheid gezegd worden of breathgated scannen een meerwaarde heeft boven nongated scannen. Zeker wanneer in het gebied van het diafragma op de nongated scan geen laesies zichtbaar zijn.

Stapelingsmechanisme FDG. FDG heeft een bepaalde inwerktijd. Het stapelingsmechanisme van tumoren kan echter verschillen. Wanneer een tumor een traag stapelingsmechanisme heeft, zal deze tijdens het uitvoeren van de wholebody scan nog kunnen toenemen in activiteit. Doordat de breathgated scan later wordt uitgevoerd dan de nongated scan, kan het zijn dat de SUV-waarde van de laesie daardoor automatisch toeneemt. Tijdens dit onderzoek is echter geen rekening gehouden met het opnamepatroon van de laesie.

Breathgated CT. Op de PET-CT is de mogelijkheid aanwezig om een breathgated CT uit te voeren. Om de attenuatiecorrectie zo nauwkeurig mogelijk uit te voeren, is het verrichten van een dergelijke CT-scan gewenst. Anders wordt immers een 'bewogen' attenuatie-CT als correctie voor een breathgated PET gebruikt. In dit onderzoek is geen breathgated CT gebruikt voor de attenuatiecorrectie. De reden hiervoor was de extra stralingsbelasting voor een patiënt.

Conclusie

Rekening houdend met de discussiepunten blijkt uit dit onderzoek dat breathgated scannen zorgt voor een toename in de SUV-waarde en een afname in het volume. De reden voor deze veranderingen is dat met behulp van breathgated scannen de laesie in beweging wordt afgebeeld en dus minder vervaagt. Het volume neemt hierdoor af en de intensiteit van de laesie is hoger. Verder kan geconcludeerd worden dat de meeste beweging in de longen plaatsvindt in de Z-richting. Hierbij moet echter opgemerkt worden dat bij bijna de helft van de laesies een beweging in de X- en Y-richting te zien was. Uit metingen blijkt dat ruim de helft van de laesies in het midden of net onder het midden van de long gesitueerd zijn. De links-rechts verhouding in de verdeling van de laesies is nagenoeg gelijk. Wanneer een koppeling gemaakt wordt tussen de plaats van de laesie in de long en de mate van beweging, kan er geen duidelijke conclusie getrokken worden. De laesie is bij ongeveer 65% van de patiënten in het longparenchym gesitueerd. Tot slot zorgt breathgated scannen met name bij laesies die uitgaan van het mediastinum voor een visueel verschil. Door breathgated te scannen kan de diagnose dus nauwkeuriger gesteld worden en dit kan invloed hebben op de behandeling van de patiënt.

Aanbevelingen

Er zijn verschillende factoren die nog onderzocht kunnen worden. Zo is er wellicht sprake van een relatie in de beweging van meerdere laesies bij één patiënt. Ook de rol van een breathgated CT zou nog onderzocht kunnen worden. Tot slot zou onderzocht kunnen worden wat de meest optimale verhouding is wat betreft het aantal bins en de tijdsduur per bin. Op dit moment wordt er in Zwolle nog geen gebruik gemaakt van de breathgated scanmethode. Verder onderzoek zal, mede gezien de discussiepunten, nodig zijn alvorens breathgated scannen als standaard imaging wordt ingevoerd.

Bronvermelding

Artikelen

1. Boucher, L., e.a., (2004), 'Respiratory Gating for 3- Dimensional PET of the Thorax: Feasibility and Initial Results'. In: The Journal of Nuclear Medicine, jaargang 45, nr. 2, Reston, (p. 214- 219).
2. Franssen, E.J.F., e.a., (2000), 'Radiofarmaca voor positronemissietomografie'. In: Pharmaceutisch Weekblad, jaargang 135, nr. 46, Amsterdam, (1704-1710).
3. Larson, S.M., e.a., (2005), 'PET/CT in Non-Small-Cell Lung Cancer: Value of Respiratory- Gated PET'. In: Chang Gung Medical Journal, jaargang 28, nr. 5, Gueishan Shiang, (p. 306- 314).
4. Nehmeh, S.A., e.a., (2002), 'Effect of Respiratory Gating on Quantifying PET Images of Lung Cancer'. In: The Journal of Nuclear Medicine, jaargang 43, nr. 7, Reston, (p. 876-881).
5. Nehmeh, S.A., e.a. (2004), 'Four-dimensional (4D) PET/CT imaging of the thorax'. In: Medical Physics, jaargang 31, nr. 12, Melville, (p. 3179- 3186).

- Nehmeh, S.A., e.a., (2004), 'Quantitation of respiratory motion during 4D-PET/CT acquisition'. In: Medical Physics, jaargang 31, nr. 6, Melville, (p. 1333- 1338)

Boeken

- Dassen, Th.W.N., F.M. Keuning, Lezen en beoordelen van onderzoekspublicaties: een handleiding voor studenten hbo en wo-gezondheidszorg, geneeskunde en gezondheidswetenschappen, HB-uitgevers, Baarn, 2001⁶.
- Grit, R., Projectmanagement, Wolters-Noordhoff, Groningen, 2005.
- Hogeweg, R., Een goed rapport; Aanwijzingen voor de verzorging van rapporten, scripties en verslagen, ThiemeMeulenhoff, Utrecht/Zutphen, 2002².
- Jadvar, H., J.A. Parker, Clinical PET and PET/CT, Springer, Londen, 2005
- Migchelbrink, F., Praktijkgericht onderzoek in zorg en welzijn, SWP, Amsterdam, 2001⁶.
- Valk, P.E., e.a., Positron emission tomography: basic science and clinical practice, Springer, Londen, 2003

Internet

- http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=374

- (28-03-2007)
- <http://www.longkanker.info/longkanker/nietkleincellig.asp> (28-03-2007)
- <http://www.kwfkankerbestrijding.nl/content/documents/Longkanker.pdf> (28-03-2007)
- <http://www.diagnose-kanker.nl/soorten/longkanker.htm> (28-03-2007)
- http://www.kankerwiehelpt.nl/default.asp?V_ITEM_ID=138 (28-03-2007)
- <http://en.wikipedia.org/wiki/FDG> (09-05-2007)
- <http://www.gecare.com> (10-05-2007)
- http://longziekte.web-log.nl/longziekte/2004/06/de_longen_.html (23-05-2007)
- <http://www.fontysmediatheek.nl/wiki/images/9/95/THEORETISCHEVERANTWOOR>
- DING- suv-fdg-pet.doc (04-06-2007)

Readers

- General Electric Company, Volume Viewer 2: PET-CT Quick Step Guide, General Electric Company, 20062
- Schreuder, N., [F18]FDG-toedieningsysteem, Kodde engineering v.o.f., 2006 

Titel: Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007	Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007	 Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde
Eindredactie: Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk ISBN: 978-90-78876-01-4 Uitgever: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij Omvang 480 pagina's Uitvoering garengenaaid Prijs € 53,- (leden NVNG exclusief verzendkosten) € 74,20 (exclusief verzendkosten)		
Stuur uw aanvraag naar info@kloosterhof.nl		
Deze Aanbevelingen beschrijven vrijwel alle gangbare patiëntonderzoeken en therapieën die op een afdeling Nucleaire Geneeskunde kunnen worden uitgevoerd. De nadruk ligt op de kwaliteit van de procedures en de daarvoor noodzakelijke apparatuur en radiofarmaca. Het merendeel van de patiëntonderzoeken betreft diagnostische verrichtingen, maar ook therapeutische handelingen met behulp van radioactieve stoffen worden besproken. Verder komen in de Aanbevelingen fysische en farmaceutische aspecten aan de orde. Het boek is vooral bedoeld als handboek en naslagwerk op een afdeling Nucleaire Geneeskunde en voor degenen die nog in opleiding zijn. Het is echter geen leerboek en het is niet gebaseerd op evidence based medicine methodiek omdat daarvoor te weinig tijd en onderzoek beschikbaar was. De in deze Aanbevelingen opgenomen protocollen zijn onder regie van de Commissie Kwaliteitsbevordering van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) opgesteld door leden van de NVNG met medewerking van de NVKF (Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica) en NVZA (Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers). De Aanbevelingen werden vastgesteld op een algemene ledenvergadering van de NVNG. Met deze publicatie worden de huidige inzichten binnen de Nucleaire Geneeskunde met betrekking tot kwalitatief goede patiëntenzorg vastgelegd.		Commissie Kwaliteitsbevordering

Radiochemische oplossingen

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Radiochemie aan het UMC St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 25 januari door Prof.dr. Otto C. Boerman



Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

Op de middelbare school vroeg een klasgenoot aan de natuurkundeleraar waarom het toch in hemelsnaam nodig was dat hij moest leren wanneer en door wie de gloeilamp werd uitgevonden. Mijn docent keek de jongen even onderzoekend aan en antwoordde toen: 'Nou kijk, als die Edison er niet was geweest, hadden we nu bijvoorbeeld in donker naar de televisie zitten kijken'. Waarmee ik maar wil zeggen dat een echte technologische ontwikkeling vaak niet het gevolg is van een enkele uitvinding, maar van een serie wetenschappelijke ontdekkingen [Fig. 1].

Een opleiding in een vak als de chemie verschaft een mens behalve chemische kennis, tevens het inzicht dat problemen opgelost kunnen worden door systematische analyse. Een zeer goede vriend van mij



figuur 1, gloeilamp

heeft dit uitgangspunt zijn leven lang gemotiveerd om goed chemisch onderwijs te verzorgen. Hij maakte zijn leerlingen enthousiast voor het vak scheikunde met het motto 'Chemicici hebben oplossingen'. Het is opvallend in hoeveel sectoren van de maatschappij mannen en vrouwen die in de chemie zijn opgeleid zich verdienstelijk maken. In mijn studentenjaren en in de jaren daarna proclameerden wij deze kreet tevens bij het ledigen van glazen met alcoholische oplossingen, maar dat terzijde. Deze oplossing gerichte attitude van chemicici past bovendien uitstekend in het nieuwe elan binnen ons UMC St Radboud: chemicici nuilen niet, chemicici dragen oplossingen aan.

Tijdens de komende veertig minuten wil ik u een aantal voorbeelden van vooruitgang in de nucleaire geneeskunde schetsen waarbij radiochemische oplossingen een essentiële schakel vormen. Ik zal u een aantal ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde laten zien, waarin radiochemici belangrijke radiochemische oplossingen hebben aangedragen die uiteindelijk hebben geleid tot een verbeterde patiëntenzorg.

Radiochemie

Maar nu eerst de plaatsbepaling: wat is radiochemie? In de aanloop naar deze dag merkte ik dat niet meteen duidelijk is wat radiochemie eigenlijk is. Het is niet het vak dat zich bezighoudt met chemie tijdens radio-uitzendingen. De radiochemie is het vakgebied dat zich bezig houdt met de synthese en karakterisering van radioactieve stoffen voor het in beeld brengen en meten van biologische processen in proefdieren, proefpersonen en patiënten. In een ziekenhuis verzorgt de radiochemicus de synthese en karakterisering van radioactieve stoffen ten behoeve van medische diagnostiek en therapie.

Bij de ontwikkeling van nieuwe tracermoleculen wordt gebruik gemaakt van kennis uit een groot aantal andere disciplines en vakgebieden. Zoals u ziet is mijn vak het stralende middelpunt en heeft het raakvlakken met vakken als de organische chemie, de celbiologie, de moleculaire biologie, farmacologie en natuurlijk de geneeskunde, in het bijzonder de nucleaire geneeskunde [Fig. 2].



figuur 2, de radiochemie heeft raakvlakken met dat van andere disciplines

De ontdekking van radium

Radiochemici maken dus radioactieve verbindingen die uiteindelijk aan patiënten worden toegediend, om biologische

processen in het lichaam te meten en in beeld te brengen. De eerste vraag die u zich waarschijnlijk stelt: is dat dan niet gevaarlijk? Het antwoord op deze vraag is eigenlijk heel simpel: nee, op voorwaarde dat we ons aan de juiste regels houden. Om u een indruk te geven: een gemiddelde diagnostische procedure in een ziekenhuis waarbij een patiënt wordt ingespoten met een radioactieve stof resulteert in een stralenbelasting die vergelijkbaar is met de extra stralenbelasting tijdens een drieweekse vakantie naar Nepal en is bijvoorbeeld lager dan de stralenbelasting ten gevolge van een CT-scan. Belangrijk is wel dat de procedure wordt uitgevoerd met het juiste radionuclide en dat de juiste dosis wordt toegediend. Maar inmiddels is er voldoende kennis om hier de juiste keuzes te maken. Dat lag anders aan het begin van de vorige eeuw, toen één van de grondleggers



figuur 3, Marie Curie

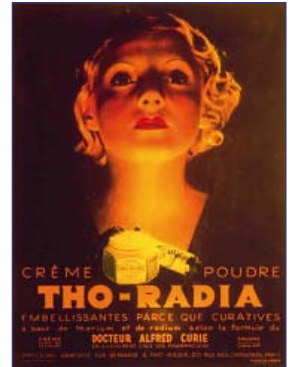
van ons vak, Madame Marie Curie, de eerste radioactieve stoffen isoleerde [Fig. 3]. In die tijd was men zich nog niet bewust van de gevaren van radioactieve stoffen voor de gezondheid. Zoals u weet ontdekte Marie Curie tijdens haar werk aan de Sorbonne in Parijs de eerste radioactieve stof: het radium. Zij isoleerde deze radioactieve stof uit een enorme hoeveelheid pekblende, een mineraal dat speciaal voor dit werk werd gedolven in het Joachimstal in de Bohemen, tegenwoordig gelegen in Oostenrijk. Bij haar eerste opwerking ging ze uit van 2000 kilo pekblende. Uit deze 2000 kilo isoleerde ze uiteindelijk minder dan 1/10 gram: om precies te zijn: 65 milligram radium (Br J Radiology 1901). Voor deze prestatie ontving zij in 1903 samen met haar echtgenoot Pierre Curie en Henri Becquerel de Nobelprijs voor de Natuurkunde. In 1911 kreeg zij vervolgens de Nobelprijs voor de Scheikunde voor de chemische karakterisering van radium en polonium. Deze keer hoefde zij de prijs niet te delen. Haar man Pierre was inmiddels overleden. Zij was in 1903 de eerste en in 1911 de tweede vrouw in de geschiedenis die een Nobelprijs kreeg. Automatisch dringt zich nu de huiskamervraag op: wie was de derde vrouw in de geschiedenis die de Nobelprijs ontving? Dat was Irene Joliot-Curie, de dochter van Marie Curie. In 1935 kreeg zij namelijk de Nobelprijs voor de scheikunde voor de ontdekking van de kunstmatige radioactiviteit.

Uit het levensverhaal van Madame Curie kunnen we tevens leren dat wetenschappelijke roem niet uitsluitend gelukkig maakt. Zij leed aan ernstige depressiviteit. Zeker na de dood van haar man Pierre, trok zich terug uit het sociale leven en leek zij alleen nog oog te hebben voor haar wetenschappelijke werk. Zij was een tijdgenoot van Albert Einstein, waarmee zij iets van een vriendschappelijke band onderhield. Einstein - altijd in voor een snedige opmerking - heeft ooit over haar

gezegd: 'She is as cold as a herring'.

Geneeskrachtige drankjes

Omdat radioactieve stoffen een mysterieuze vorm van energie leken te bevatten - zij kleurden fotografisch papier en sommige gaven zelfs licht - werden er in eerste instantie aan deze stoffen allerlei magische krachten toegedicht. Stoffen die een schier onuitputtelijke energie bevatten, moesten wel genezende kracht hebben, zo redeneerde men. Rond 1930 verschenen er talloze radium bevattende producten op de markt, zoals gezichtscreme, badzout, lippenstift en zelfs radiumhoudend water [Fig. 4]. Het dragen van een zakje met



figuur 4, reclame voor radiumhoudende gezichtscreme

radium op het scrotum werd aangeprezen als een effectief middel om de viriliteit te bevorderen. Aan deze hype kwam pas een einde na het overlijden van de industrieel sportman, en bon vivant Eben Byers. Hij was eigenaar-directeur van de Byers Steel Company en was in 1906 bijvoorbeeld golfkampioen van de Verenigde Staten. Deze publieke figuur dronk tussen 1928 en 1930 op advies van een kwakzalver dagelijks een flesje radiumhoudend water. Hij overleed in 1932 op 51-jarige leeftijd aan radiumvergiftiging, ten gevolge van ernstige desintegratie van zijn skelet, met name van zijn kaken. De dood van deze celebrity kreeg vervolgens nationale aandacht. Bij zijn dood kopte de Wall Street Journal 'The radium water worked fine, until his jaw came off'. Naar aanleiding van deze casus is het besef gegroeid dat radioactieve stoffen niet louter geneeskrachtig zijn en korte tijd daarna werd het gebruik van radium in de gezondheids- en de cosmetische industrie aan banden gelegd.

De afgelopen eeuw is het inzicht hoe radioactieve stoffen in de geneeskunde ingezet kunnen worden aanmerkelijk verbeterd. Ook hier gold: alleen systematisch onderzoek leidt tot werkelijke kennisvermeerdering.

Op het eerste gezicht komt de ontwikkeling van het gebruik van radioactieve stoffen wellicht wat kolderiek over. U denkt waarschijnlijk dat zoiets alleen honderd jaar geleden kon voorkomen. Echter ook in onze tijd worden er zonder al te veel redenen geneeskrachtige werkingen toegedicht aan stoffen. Tegenwoordig zijn er bijvoorbeeld mensen die dagelijks een portie bacteriën nuttigen om zo hun immunologische afweer te verhogen. In reclames wordt ons uitgelegd dat '70 procent van de afweer van een mens zich in de darmen bevindt'. Een stelling die mij moeilijk te onderbouwen lijkt.

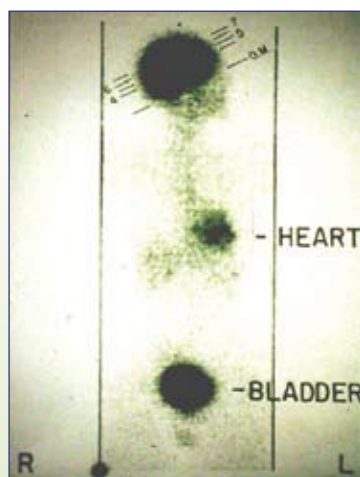
Bovendien weten we dat bijzonder weinig van de geconsumeerde bacteriën in staat zullen zijn om levend de maag te passeren. Dus als er zich al immunologische afweer

in onze darmen bevindt, dan zal het drinken van een bacteriesuspensie daar weinig aan toevoegen.

Een glucose molecuul, maar dan net even anders

Maar ik dwaal af, we hebben het vandaag niet over bacteriesuspensies, maar over radiochemische oplossingen. Daarom wil ik u nu laten zien hoe een aantal radiochemische oplossingen hebben geleid tot een zeer nuttige technologie die gebruikt wordt in de klinische praktijk. In de jaren zeventig bestudeerde Sokoloff de glucoseconsumptie in de hersenen van ratten. Daartoe synthetiseerde hij het deoxyglucose, voorzien van het radioactieve koolstofatoom C-14 (Science 187; 850-854, 1975). Sokoloff verwijderde uit het glucosemolecuul bewust een zuurstofatoom, waardoor het molecuul nog wel, net als glucose, wordt opgenomen door energiebehoeftige cellen, maar in de cel niet, zoals glucose, volledig wordt verbrand tot water en koolzuurgas. Het deoxyglucosemolecuul wordt aldus als het ware gevangen in de cel: het gaat er wel in, maar het kan er niet uit. Doordat het molecuul was voorzien van een C-14 atoom dat bètastraling uitzendt, kon de opname van het molecuul in microscopiepreparaten van de hersenen zichtbaar gemaakt worden.

De Japanse postdoc T. Ido lukte het in 1976 in Brookhaven National Laboratory voor het eerst om het deoxyglucosemolecuul te voorzien van het positronemitterende atoom Fluor-18 (F-18). Hij deed dit door een precursormolecuul middels een electrofiele substitutie te laten reageren met Fluorgas. Studies in proefdieren



figuur 5, eerste opname van een patiënt na injectie met FDG

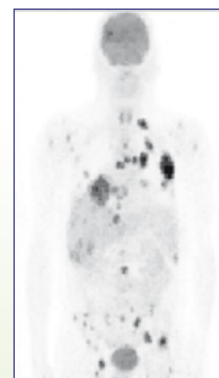
met dit F-18 gelabelde deoxyglucose, afgekort als FDG, toonden aan dat FDG accumuleert in tumoren. Hier ziet u de eerste opnamen gemaakt met een gammacamera van een tumor in een hond na injectie van het FDG. Het vitale deel van de tumor heeft het met F-18 gelabelde glucose opgenomen en kan zo worden afgebeeld. Het met F-18 gelabelde deoxyglucose, maakte het dus mogelijk om met een gammacamera opnamen te maken van de verdeling van het FDG in het lichaam. Vanuit Brookhaven werd het FDG per vliegtuig naar Philadelphia vervoerd. Dit transport moest snel gebeuren, want het F-18 vervalst met een halfwaardetijd van minder dan twee uur. In Philadelphia werden de eerste studies met FDG bij patiënten uitgevoerd. Hier ziet u de eerste opname die gemaakt is in Philadelphia van een gezonde vrijwilliger, die het FDG kreeg toegediend

[Fig. 5]. Zoals u ziet, accumuleert het FDG in de hersenen en in de hartspier: de twee organen met een relatief hoge glucoseopname. Daarnaast is ook de excretie naar de blaas te zien. Er werd in 1976 ook een tomografische opname van de hersenen gemaakt, waarin de actieve en minder actieve delen van de hersenen te zien zijn. Zoals u ziet, laat de kwaliteit van de beelden veel te wensen over, maar dit komt onder meer omdat deze opnamen werden gemaakt met een normale gammacamera. Juist in die tijd vindt ook de ontwikkeling van de dedicated PETcamera plaats, waardoor de beeldkwaliteit zeer veel verbeterd kon worden.

Met de electrofiele substitutiereactie is het FDG echter zeer moeilijk te produceren; fluor is zoals u weet een gas en is daarom lastig te hanteren en de reactie van het fluorgas met het precursormolecuul is nogal inefficiënt. In 1983 lukt het Hamacher, hier net over de grens in het Kernforschungscentrum in Jülich bij Aken om FDG te maken via een veel efficiëntere nucleofiele substitutie reactie, dus uitgaande van het F-18 fluorideion. Vanaf nu kon overal waar F-18 geproduceerd werd FDG in voldoende hoeveelheden efficiënt en snel geproduceerd worden. Inmiddels zijn we 25 jaar verder en is de productie van FDG in veel centra routine geworden en is de PETcamera verder vervolmaakt. En dit zijn opnamen die we tegenwoordig maken van patiënten na injectie van FDG.

Positron emissie tomografie (PET)

Dit is een opname van een patiënt na een effectieve behandeling. U ziet dat het FDG alleen in de hersenen en in de hartspier accumuleert, terwijl het FDG via de nieren wordt uitgescheiden naar de urine. En dit is een opname van een patiënt met een gemetastaseerd melanoom, waarin de accumulatie van het FDG in de metastasen duidelijk zichtbaar is [Fig. 6]. FDG-PET is uitgegroeid tot een bijzonder krachtige techniek voor het stadiëren van patiënten met verschillende vormen van kanker. Met andere woorden: met deze techniek kan zeer accuraat de uitgebreidheid van de

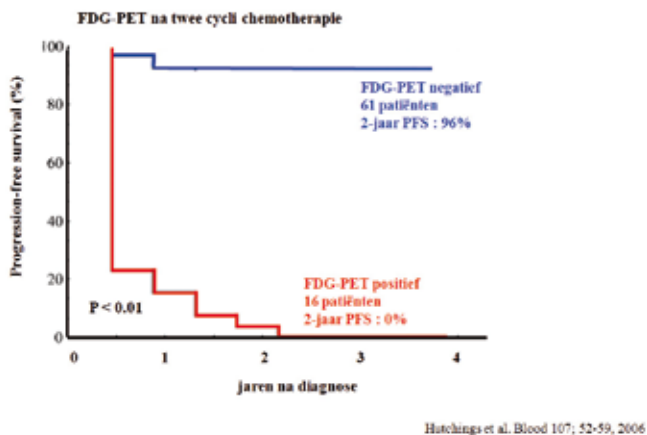


figuur 6, FDG-PET opname van een patiënt met gemetastaseerd melanoom

ziekte in het lichaam in beeld worden gebracht. Met een moderne gecombineerde PET-CTscanner worden niet alleen de tumorlesies duidelijk in beeld gebracht, maar kan tevens nauwkeurig de locatie van de tumoren worden bepaald. Hier ziet u een voorbeeld van een met een PET-CTscanner vervaardigde opname waarbij de met PET afgebeelde uitzaaiingen worden getoond in hun anatomische context. Maar FDG-PET kan bijvoorbeeld ook gebruikt worden om te bepalen of een patiënt succesvol behandeld kan worden met een bepaald middel. Hier ziet u bijvoorbeeld een FDG-PET opname van een patiënt met een zogenaamde GIST-tumor.

De tumor in de lever van deze patiënt heeft het FDG opgenomen. Als we deze procedure na één week na het begin van de behandeling met een voor deze patiënten nieuw geneesmiddel herhalen, zien we dat in deze tumor geen FDG meer stapelt. Op de CTscan wordt dan nog geen verandering gezien: de tumor is nog even groot. De FDG-PETscan laat zien dat de tumor door de behandeling geen brandstof meer opneemt. De FDG-PETscan voorspelt in deze patiënten in een vroeg stadium van de behandeling dat de behandeling effectief zal zijn.

Dit principe wordt al toegepast bij patiënten met een bepaalde vorm van lymfeklierkanker. Hier ziet U de overlevingscurves van patiënten met een Hodgkin's lymfoom. In deze figuur is te zien dat patiënten die na twee kuren chemotherapie een negatieve PETscan vertonen, een veel betere prognose hebben dan patiënten waarvan de PETscan na twee kuren nog



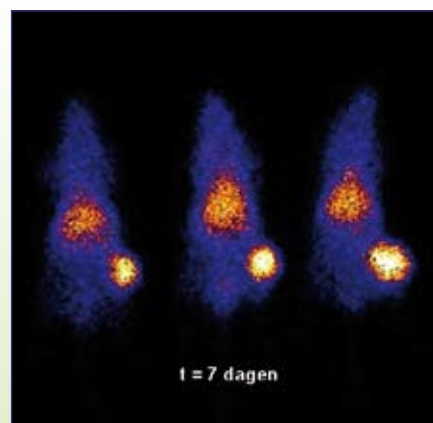
figuur 7, Kaplan - Meier plot van patiënten met Hodgkin's lymfoom

positief is [Fig. 7]. De volledige therapie voor deze patiënten bestaat uit minimaal zes van deze kuren chemotherapie. Dus met deze methode kan al in een vroeg stadium, tijdens de behandeling worden vastgesteld of de behandeling effectief zal zijn. Een mooi voorbeeld van wat we tegenwoordig 'functional imaging' noemen. U ziet dus dat radiochemische oplossingen verstrekende gevolgen kunnen hebben in de klinische praktijk: doordat FDG routinematig snel en efficiënt geproduceerd kan worden, kon de diagnostiek van patiënten met kanker aanmerkelijk worden verbeterd.

Therapie met radionucliden

In dit geval ging het om de diagnostiek van patiënten met kanker, de radiochemie beoogt ook de behandeling van ziekten zoals kanker te verbeteren. Zoals bekend neemt de schildklier selectief jodide op. Sinds de jaren vijftig kan radioactief jodide, met name Jodium-131, efficiënt en in grote hoeveelheden worden geproduceerd. Overigens is deze procedure een spin-off van het Manhattanproject, het Amerikaanse onderzoeksprogramma tijdens de

Tweede Wereldoorlog waarbinnen in het geheim door een team van meer dan 100.000 medewerkers, onder wie twintig Nobelprijswinnaars, de eerste atoombom werd ontwikkeld. Binnen dit project werd onder meer een efficiënte methode ontwikkeld voor de productie van Uranium-235. Het Jodium-131 ontstond als bijproduct van deze productiemethode. Sinds die tijd kan schildklierkanker, ook als deze uitgezaaid is, effectief worden behandeld met hoge doses radioactief Jodium-131. Een behandelingswijze waarover mijn leermeester, prof. Corstens, in 1980 zijn proefschrift schreef. Sinds die tijd worden in Nijmegen jaarlijks zo'n vijftig patiënten met tumoren van de schildklier behandeld met hoge doses radioactief Jodium-131. Omdat alleen de cellen van de schildklier en dus ook alleen schildklierkankercellen effectief Jodium-131 opnemen, werkt deze aanpak alleen voor deze relatief zeldzame vorm van kanker. Inmiddels was bekend dat op het oppervlak van kankercellen bepaalde antigenen specifiek tot expressie komen. Het lag dus voor de hand om met antilichamen gericht tegen deze antigenen te proberen om radioactiviteit naar de tumor te dirigeren. Het produceren van antilichamen tegen deze antigenen was echter aanvankelijk nogal lastig. In 1975 ontwikkelden Köhler en Milstein een revolutionaire nieuwe methode voor het produceren van specifieke antilichamen. Radiochemisch was het relatief eenvoudig om Jodium-131 te koppelen aan deze zogenaamde monoclonale antilichamen. De selectieve targeting van tumoren met radioactief gelabelde antilichamen, zogenaamde radioimmunotherapie, bleek inderdaad uitvoerbaar in proefdieren. Als de radioactieve antilichamen aan muizen met tumoren in de flank worden toegediend, zien we selectieve accumulatie van het antilichaam in de tumor in de loop van zeven dagen [Fig. 8].



figuur 8, scintigrafische opname van muizen met s.c. tumor na injectie van In-111 gelabeld monoclonaal antilichaam

antilichamen bereikt daadwerkelijk de tumor. En tot nu toe werkt deze benadering alleen voor de behandeling van enkele typen van kanker die relatief gevoelig zijn voor radioactieve straling, zoals het NonHodgkin's lymfoom. Hier ziet u bijvoorbeeld dat 95 procent van de patiënten met

Aan het einde van de vorige eeuw is radioimmunotherapie uitgebreid getest in patiënten met verschillende vormen van kanker. De accumulatie van radioactieve antilichamen in tumoren bij patiënten bleek echter nogal inefficiënt: slechts een klein percentage van de toegediende radioactieve

NonHodgkin's lymfoom goed reageerden op de behandeling met een eenmalige injectie met I-131 gelabeld antilichaam. Vijfenzeventig procent van deze patiënten reageerde zelfs met een complete response, dat wil zeggen dat na de behandeling bij deze patiënten geen tumor meer gevonden werd.

De tweestappenmethode

Omdat deze benadering zoals gezegd feitelijk alleen effectief is bij tumoren die relatief gevoelig zijn voor radioactieve straling, hebben wij de afgelopen jaren gezocht naar methoden om deze targeting efficiënter te maken. Het centrale dilemma bij radioimmunotherapie is dat de antilichamen slechts zeer traag vanuit het bloed in de tumor accumuleren. In de praktijk duurt het zeker drie dagen voordat een voldoende hoeveelheid van het radioactieve antilichaam de tumor heeft bereikt. En zolang het radioactieve antilichaam in de bloedbaan circuleert worden de gezonde weefsels aan de radioactieve straling bloot gesteld. Hierdoor kunnen slechts relatief lage doses van de radioactieve antilichamen veilig aan de patiënt worden toegediend.

Om dit dilemma op te lossen ontwikkelen wij op dit moment een zogenaamd pretargetingsysteem voor tumortargeting. Hierbij maken we gebruik van bispecifieke antilichamen gericht tegen enerzijds de tumor en anderzijds tegen een gelabeld peptide. De patiënt krijgt in eerste instantie het niet-radioactieve bispecifieke antilichaam toegediend. Dit accumuleert net als alle antilichamen in de tumor. Pas als dit bispecifieke antilichaam in de tumor is geaccumuleerd wordt de radioactiviteit gekoppeld aan een peptidemolecuul toegediend. Dit peptide is een klein molecuul en vindt zeer snel zijn weg naar de tumor. Bovendien circuleert het gelabelde peptide slechts zeer kort in de bloedbaan en als het peptide de tumor niet bereikt wordt het snel via de nieren naar de urine afgevoerd.

Dat met behulp van dit zogenaamde pretargetingsysteem de radioactieve stof zeer snel en efficiënt naar de tumor geleid kan worden blijkt uit de volgende opnamen, waarin te zien is hoe het radioactieve peptide na toediening aan een muis met een tumor in de flank snel in de tumor accumuleert. Hierbij hebben we iedere twee minuten een opname gemaakt en u ziet dat het gelabelde peptide binnen een uur in de tumor te vinden is.

Het is duidelijk: we hebben hier te maken met een heel fraaie radiochemische oplossing, waarbij het gelukt is de tumorzoekende eigenschappen van antilichamen ingrijpend te verbeteren. De voor deze technologie benodigde bispecifieke antilichamen konden tot voor kort niet in voldoende hoeveelheden geproduceerd worden om deze techniek ook in patiënten te kunnen toepassen. Onlangs lukte het een groep moleculaire biologen in de Verenigde Staten om een nieuwe productiewijze voor bispecifieke antilichamen te ontwikkelen. Met behulp van deze zogenaamde Dock-and-Lock technologie kunnen nu bispecifieke antilichamen op voldoende grote schaal worden geproduceerd voor verder onderzoek. Met deze technologie worden langs moleculaire biologische weg

trivalente bispecifieke antilichammoleculen geproduceerd, waarbij twee bindingsarmen gericht zijn tegen het specifieke antigeen op de tumorcel, terwijl één bindingsarm is gericht tegen het radioactieve peptide. Dit illustreert hoe de radiochemie profiteert van nieuwe technologieën in dit geval uit de moleculaire biologie: een fraaie oplossing voor een praktisch probleem.



figuur 9, PET-CT opname van een muis met s.c. tumor

Deze volgens deze nieuwe weg geproduceerde bispecifieke antilichamen hebben we onlangs in ons laboratorium getest in een muizenmodel voor darmkanker. Het radioactieve peptide werd daarbij gelabeld met de positronen-emitter Gallium-68, zodat de accumulatie van het radioactieve peptide in de tumor kon worden afgebeeld met een speciaal voor proefdieronderzoek gebouwde PET-CTcamera. Deze opname werd één uur na toediening van het radioactieve peptide gemaakt. De enorme efficiënte accumulatie van de radioactieve stof in de tumor

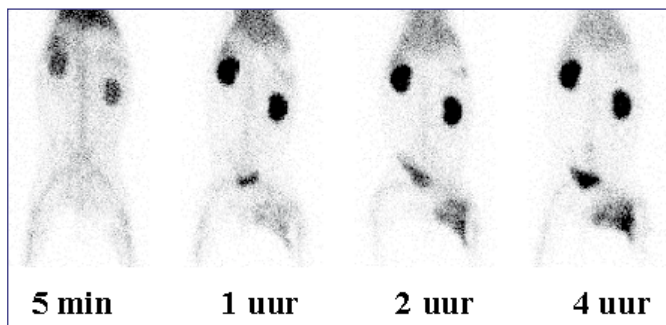
is hier duidelijk te zien [Fig. 9]. Met een onlangs verworven nieuwe subsidie van de Nederlandse Kankerbestrijding zullen wij deze nieuwe benadering voor tumortargeting de komende jaren verder ontwikkelen. In dit onderzoek zal deze pretargeting technologie onder meer getest worden in patiënten met darmkanker.

In dit onderzoek zullen patiënten met darmkanker behandeld worden met hoge dosis radioactiviteit die middels deze pretargetingstechniek specifiek naar de tumor zal worden geleid. De bispecifieke antilichamen en het radioactieve peptide dat in het kader van dit onderzoek aan deze patiënten zal worden toegediend dienen aan zeer hoge kwaliteitseisen te voldoen. Een Amerikaanse firma stelt deze nieuwe bispecifieke antilichamen voor dit onderzoek aan ons beschikbaar. Daardoor kunnen wij in samenwerking met onder meer de afdeling Medische oncologie, de komende jaren in ons ziekenhuis de mogelijkheden van deze nieuwe vorm van kankertherapie in patiënten onderzoeken.

Van het proefdier naar de patiënt

De radiochemie verzorgt in het kader van de patiëntenzorg de bereiding van radioactieve verbindingen ten behoeve van de patiëntenzorg van de afdeling Nucleaire geneeskunde. Deze radiofarmaca worden volgens de GMP-z norm geproduceerd. In totaal worden binnen onze afdeling meer dan vijftig verschillende radioactieve verbindingen bereid. Maar omdat we in het UMC St Radboud, zoals de slogan luidt, 'beter willen worden', willen we meer. Om nieuwe, in ons laboratorium ontwikkelde tracers klinisch te kunnen testen werken wij aan de inrichting van een zogenaamd GMPlab, waar nieuwe verbindingen onder zodanige condities kunnen worden gesynthetiseerd dat ze geschikt zijn voor klinisch

onderzoek. Zo'n faciliteit garandeert dat ons onderzoek ook in de toekomst translationeel zal zijn, dat wil zeggen dat nieuwe tracers die in het laboratorium ontwikkeld en preklinisch getest zijn, verder kunnen worden onderzocht in patiënten. Ik zal één voorbeeld van zo'n translationeel onderzoek tonen. In ons laboratorium is in het kader van een aantal promotieonderzoeken gezocht naar nieuwe tracers voor het afbeelden van infectie- en ontstekingshaarden. Omdat in een ontstekingshaard altijd sprake is van infiltrerende witte bloedcellen hebben we in dit onderzoek gezocht naar stoffen die met hoge affiniteit specifieke oppervlaktereceptoren op witte bloedcellen kunnen herkennen. Een grote serie eiwitten die de communicatie tussen witte bloedcellen verzorgen, zogenaamde cytokinen, is in dit onderzoek gescreend op hun bruikbaarheid om infiltrerende cellen in infectie- en ontstekingshaarden zichtbaar te maken. Uit dit onderzoek kwam interleukine-8 gelabeld met Tc-99m als meest veelbelovende tracer naar voren. Het dierexperimentele deel van dit onderzoek kon niet worden uitgevoerd in muizen, omdat in muizen een aantal van deze cytokinen voorkomen. Daarom is in dit onderzoek gebruik gemaakt van konijnen met



figuur 10, Tc-99m -IL-8 in konijnen met een infectie in de dijbeenspier

een infectie in de achterpoot. Hier ziet u de opnamen van het konijn na injectie van het met Tc-99m-gelabelde interleukine-8 [Fig. 10]. Het gelabelde cytokine maakt de plaats van de infectiehaard al binnen enkele uren na injectie duidelijk zichtbaar. Op dit preparaat hebben wij na deze experimenten patent aangevraagd.

Een Zwitserse firma synthetiseerde voor dit onderzoek, 10 milligram interleukine-8 onder zogenoemde GMPcondities, zodat dit preparaat ook in patiënten getest kon worden. Inmiddels is het Tc-99m-gelabelde interleukine-8 in twee groepen patiënten op zijn bruikbaarheid voor infectieimaging onderzocht. Hier ziet u een voorbeeld van een scan van een patiënt met de ziekte van Crohn, waarbij de ontstekingen van de dikke darm die deze ziekte kenmerken heel duidelijk in beeld worden gebracht. Onze resultaten gaven aan dat de interleukine-8 scan bij deze patiënten het belastende endoscopische onderzoek zou kunnen vervangen. Op dit moment onderzoekt een Nederlandse firma of zij dit preparaat op de markt wil gaan brengen. Dit is een fraai voorbeeld van translationeel onderzoek: in het laboratorium werd het gedrag

van gelabeld interleukine-8 in proefdiermodellen bestudeerd, waarna het meest geschikte preparaat werd getest in een studie in patiënten. Uiteindelijk leidt dit onderzoek tot de introductie van een nieuwe diagnostische methode die gebruikt kan worden in de klinische praktijk.

Om dit translationele onderzoek naar nieuwe imagingtechnieken verder te verbeteren streven we hier in Nijmegen naar de inrichting van een zogenaamd Preclinical Imaging Centre: een centrum waarin de onderzoeksfaciliteiten voor medische beeldvormende technieken bij proefdieren geconcentreerd zullen worden. Omdat de verschillende beeldvormende technieken zoals SPECT, MRI, PET, CT en optical imaging belangrijke aanvullende gegevens van processen in beeld kunnen brengen, brengen we de apparatuur en de onderzoekers die met deze technieken werken samen in één centrale faciliteit in ons Centrale Dierenlaboratorium.

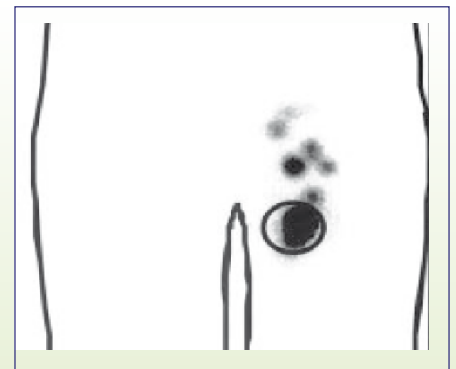
Van competitief naar complementair

Ook van dergelijk multidisciplinair onderzoek wil ik u een voorbeeld schetsen. De afdeling tumorimmunologie in Nijmegen doet buitengewoon succesvol onderzoek naar vaccinatie van patiënten met moedervlekkanker met dendritische cellen. Deze dendritische cellen zijn in staat om het afweerapparaat van de patiënt te activeren, zodat tumorcellen door het eigen afweerapparaat worden opgeruimd. In dit onderzoek worden patiënten en proefdieren dus gevaccineerd met speciaal behandelde dendritische cellen die in de lymfeklieren de afweerzellen moeten activeren. Eén van de onderzoeksvragen in dit onderzoek was in hoeverre deze dendritische cellen na toediening ook werkelijk naar de lymfeklieren migreren.

Daartoe hebben wij deze cellen voorzien van een radioactief label, zodat de migratie van de cellen na toediening aan de patiënt met een gammacamera in beeld gebracht kon worden. U ziet hier een voorbeeld van een opname van de plaats waar de cellen

zijn toegediend [Fig. 11]. Duidelijk is te zien dat een deel van de cellen na injectie inderdaad naar verschillende lymfeklieren is gemigreerd. Met behulp van deze opnamen kon precies worden vastgesteld hoeveel cellen naar de lymfeklieren migreerden.

Door de cellen tevens te voorzien van een contrastmiddel waardoor ze zichtbaar werden met MRI kon de exacte lokalisatie van de cellen in het lichaam in beeld worden



figuur 11, migratie van dendritische cellen na intranodale injectie

gebracht. Uit de MRI-opnamen gemaakt na injectie van de cellen werd duidelijk dat de cellen soms niet in de lymfeklier terecht kwamen, maar net ernaast. Een duidelijk voorbeeld van hoe het gecombineerd toepassen van beeldvormende technieken, in dit geval SPECT en MRI, belangrijke aanvullende informatie kunnen geven. In dit onderzoek leidde deze aanpak tot meer inzicht en verdere optimalisatie van deze nieuwe behandelingsmethode. In het in te richten Preclinical Imaging Centre zal deze apparatuur en de onderzoekers die met deze apparatuur werken worden samengebracht, en het is mijn verwachting dat dit het onderzoek op het gebied van de molecular imaging in Nijmegen een flinke impuls zal geven.

Op dit moment werken we al intensief samen met onderzoekers van de afdeling Radiologie, Radiotherapie, Tumorimmunologie, Pathologie, Experimentele urologie en Interne geneeskunde. Het is mijn verwachting en wens dat de inrichting van dit Preclinical Imaging Centre ertoe zal leiden dat we binnenkort niet meer weten van welke afdeling de onderzoekers afkomstig zijn.

Radiochemisch onderwijs

Het onderwijs in mijn vakgebied verdient hier eveneens enige aandacht. Op dit moment bestaat er in Nederland geen opleiding radiochemie. Alleen aan de TU Delft wordt een module radiochemie aangeboden aan chemiestudenten. En dat terwijl door de enorme stroomversnelling waarin ons vak zich op dit moment bevindt, het aantal vacatures in dit vak bijkans niet meer te tellen is. Tot nu toe hebben we in Nederland altijd onze eigen mensen opgeleid. Deze 'training on the job' is de afgelopen jaren overigens erg effectief gebleken. Gelukkig groeit het aantal academische en postacademische cursussen op mijn vakgebied de laatste jaren gestaag. In dit verband wil ik hier speciaal het initiatief van een aantal jonge enthousiastelingen uit Groningen, Amsterdam, Rotterdam, Delft en Nijmegen noemen: de

Vereniging Radiochemie.nl, een buitengewoon bloeiend platform waarbinnen volop radiochemische oplossingen worden uitgewisseld en waarbinnen sinds kort ook fraai postdoctoraal onderwijs wordt verzorgd. Philip, Marion, Bert en Bert: ik zou willen zeggen: 'Laat dit initiatief gerust verder uit de hand lopen'.

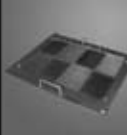
Ik heb u het ontstaan van de radiochemie geschetst. Van Marie Curie kwamen we via een golfkampioen bij Albert Einstein. Vanuit Brookhaven en via Philadelphia heeft u de FDG-PET-techniek zien ontwikkelen tot een krachtige techniek die niet meer weg te denken is uit de klinische praktijk. We hebben gezien dat tegenwoordig niet alleen tumoren van de schildklier maar ook lymfeklierkanker met radioactieve preparaten behandeld kan worden. Ik heb u deelgenoot gemaakt van mijn verwachtingen van pretargeting van tumoren en van infectie imaging met Technetium-99m gelabeld interleukine-8. Uiteindelijk kwamen we via de dendritische cel vaccinaties bij Radiochemie.nl. Een excursie door mijn vak dat radiochemie heet. 

VANDERWILT

t e c h n i q u e s



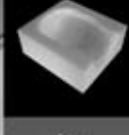














VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products

T +31 (0)411 68 60 19 | www.for-med.nl

**Dr. M.M.L. de Win**

2 maart 2007
universiteit van
Amsterdam

Promotores:
Prof. dr. W. van den Brink
Prof. dr. G.J. den Heeten

Co-promotores:
Dr. J. Booij
Dr. L. Reneman

Neurotoxicity of Ecstasy: Causality, Course, and Clinical Relevance

In dit proefschrift onderzochten wij met behulp van retrospectieve en prospectieve studies potentiële neurotoxische effecten van de populaire recreatieve drug ecstasy (MDMA) met een combinatie van neuroimaging, psychopathologie vragenlijsten en neuropsychologische tests in verschillende groepen ecstasy gebruikers. De onderzoeksvragen waren vooral gericht op het vergroten van kennis over causaliteit, beloop, en klinische relevantie van mogelijk ecstasy gerelateerde (serotonerge) neurotoxiciteit bij mensen.

Ecstasy (MDMA) is nog altijd één van de meest gebruikte illegale recreatieve drugs. Onderzoek wijst er echter op dat ecstasy mogelijk neurotoxisch is, maar omdat vrijwel alle studies retrospectief waren is het mogelijk dat verschillen tussen ecstasy gebruikers en niet-gebruikers niet door ecstasy worden veroorzaakt, maar preëxistent waren of zelfs predisponeerden om met ecstasy gebruik te gaan beginnen. Ook zijn er potentiële confounders, zoals polydrugs gebruik, geslacht, levensstijl, en het SERT polymorfisme, die resultaten kunnen beïnvloeden.

Het doel van de studies in dit proefschrift was om meer inzicht te verwerven in de gevolgen van ecstasy gebruik voor de hersenen, vooral wat betreft causaliteit, beloop en klinische relevantie, met inachtneming van potentiële confounders. De meeste studies maakten deel uit van 'the Netherlands XTC Toxicity' (NeXT) studie, waarbij zowel retrospectieve als prospectieve studies gecombineerd werden.

Neurotoxiciteit werd onderzocht met behulp van neuroimaging technieken, psychopathologie vragenlijsten en neuropsychologische tests. Neuroimaging bestond uit [123 I]β-CIT single photon emissie computer tomografie (SPECT), dat de dichtheid van de SERT meet; proton magnetische resonantie spectroscopie (1 H-MRS), dat neurometabolieten meet; diffusie tensor imaging (DTI) dat de apparent diffusie coëfficiënt (ADC) en fractionele anisotropie (FA) meet van de diffusie van water moleculen in de hersenen als indicatoren van de integriteit van de axonen; en perfusie gewogen imaging (PWI), dat het regionale relatieve cerebrale bloed volume (rrCBV) meet als indicatie van hersenperfusie. Psychopathologisch onderzoek bestond uit zelfrapportage vragenlijsten naar depressie, impulsiviteit en spanningsbehoefte. Met neuropsychologisch onderzoek werd

met name het geheugen getest.

Gebruik en validiteit van imaging technieken bij ecstasy onderzoek

Review van de bestaande literatuur over neuroimaging studies toonde dat de meeste positron emissie tomografie (PET) en SPECT studies laten zien dat fors ecstasy gebruik geassocieerd is met verlaagde subcorticale, en mogelijk ook corticale, SERT dichtheden. Deze gevolgen lijken dosis-afhankelijk en waarschijnlijk (gedeeltelijk) reversibel. Daarnaast lijken vrouwen kwetsbaarder dan mannen. De gereviewde studies waren retrospectief en onderzochten hoofdzakelijk forse ecstasy gebruikers.

Met behulp van een hoge resolutie pinhole SPECT camera onderzochten we de validiteit van [123 I]β-CIT in het in vivo aantonen van MDMA-geïnduceerde neurotoxiciteit bij ratten. Na MDMA toediening namen zowel in vivo als ook ex vivo [123 I]β-CIT uptake ratios af in de thalamus, maar niet in het striatum. Dit bevestigt dat [123 I]β-CIT SPECT MDMA-geïnduceerde SERTs afname kan aantonen.

De validiteit van [123 I]β-CIT SPECT om SERT dichtheden te meten werd bediscussieerd, omdat [123 I]β-CIT niet alleen bindt aan SERTs, maar ook aan dopamine transporters (DATs). Daarom onderzochten we de validiteit van [123 I]β-CIT SPECT om in vivo SERT dichtheden te bepalen in zowel SERT-rijke als ook SERT-arme gebieden in het menselijke brein d.m.v. een dubbelblind, placebo-gecontroleerd, crossover studie design met de selectieve serotonine reuptake inhibitor (SSRI) citalopram. Citalopram veroorzaakte een afname in [123 I]β-CIT uptake ratios in de SERT-rijke midbrain en (hypo) thalamus, zodat [123 I]β-CIT SPECT een valide techniek is om in vivo SERT binding te meten in SERT-rijke gebieden. Hoewel enig bewijs werd geleverd dat [123 I]β-CIT SPECT ook kan

worden toegepast om SERTs in SERT-arme corticale gebieden te meten, moeten deze metingen voorzichtig worden geïnterpreteerd.

Het feit dat [123 I]β-CIT ook aan DATs bindt is een nadeel wanneer men het serotonine systeem wil bestuderen, zoals bij ecstasy gebruikers. De nieuwe radiotracer [123 I]ADAM heeft een hoge affiniteit voor SERTs, maar niet voor DATs. Hiermee is het mogelijk SERTs selectiever te bestuderen. Wij onderzochten het tijdsverloop van [123 I]ADAM binding aan centrale SERTs met als doel een optimaal tijdstip voor toediening te bepalen. Het tijdstip van piek-specifieke [123 I]ADAM binding was variabel, maar specifieke binding in de SERT-rijke (hypo)thalamus werd bij alle vrijwilligers bereikt binnen 5 uur postinjectie (p.i.). Bovendien was er in dit gebied geen significante verandering in de verhouding van specifieke tot niet-specifieke binding tussen 3 en 6 uur p.i. en bereikte deze verhouding zijn piek 5 uur p.i.. Daarom zou 5 uur p.i. een optimaal tijdstip zijn voor single-scan [123 I]ADAM SPECT studies.

Retrospectieve studies bij forse ecstasy gebruikers

Wij onderzochten specifieke/onafhankelijke effecten van ecstasy en relatieve bijdragen van amfetamine, cocaïne en cannabis op de hersenen in een studiepopulatie met variatie in type en hoeveelheid van gebruikte drugs met een combinatie van $^1\text{H-MRS}$, DTI, PWI en [123 I]β-CIT SPECT. Fors ecstasy gebruik had geen effect op hersenmetabolieten gemeten met $^1\text{H-MRS}$ en DTI-afgeleide ADC. Fors ecstasy gebruik was echter wel geassocieerd met een lagere FA, een hogere rrCBV en een lagere [123 I]β-CIT binding in de thalamus (figuur 1), ook na correctie voor het gebruik van andere drugs en potentiële confounders (geslacht, verbale IQ, roken). Deze studie levert daarmee convergerend bewijs voor een specifiek toxisch effect van ecstasy op de serotonergic axonen in de thalamus met afname van [123 I]β-CIT binding, waarschijnlijk veroorzaakt door schade aan de uiteinden van de serotonerge axonen, met een daarmee samenhangende afname van FA door schade aan axonen en een verhoogde rrCBV door vasodilatatie veroorzaakt door een aanhoudende depletie van serotonine.

Serotonine is belangrijk voor neuropsychologische en psychopathologische processen, zoals geheugen en stemming. Daarom onderzochten we effecten van ecstasy gebruik op stemming, met name in relatie tot SERT densiteiten, ecstasy dosering, en geslacht. Voormalig forse ecstasy gebruikers scoorden hoger op de depressie vragenlijst dan ecstasy-naïeve controles. Hogere depressie score was geassocieerd met het totale (life-time) aantal ecstasy tabletten, maar niet met geslacht of een afname in SERT dichtheden.

Ook onderzochten we de relatie tussen ecstasy gebruik, geheugen, geslacht en het polymorfisme in het promotor gen van de serotonine transporters (5-HTTLPR). Forse en voormalige ecstasy gebruikers scoorden slechter op geheugentaken dan controles, terwijl gematigde ecstasy

gebruikers even goed scoorden als controles. Er was tussen de groepen geen verschil in reactietijden of in aandacht/executief functioneren. Wij vonden ook geen significant effect van 5-HTTLPR of geslacht op testprestaties.

Prospectieve studies in incidentele (low dose) ecstasy gebruikers

Voor het eerst deden wij prospectief onderzoek naar aanhoudende gevolgen van ecstasy bij nieuwe gebruikers. Een groep van 188 ecstasy-naïeve vrijwilligers met een hoog risico voor toekomstig ecstasy gebruik werd onderzocht bij baseline, waarna zij gedurende een periode van ongeveer 18 maanden gevolgd werden. De eerste 30 incidentele ecstasy gebruikers werden onderzocht vóór en vrij spoedig na hun eerste ecstasy gebruik (gemiddeld 1.8 ecstasy tabletten) met een combinatie van $^1\text{H-MRS}$, DTI, PWI en zelfrapportage psychopathologie vragenlijsten. Omdat hersenmetabolieten en FA niet veranderden vonden wij geen aanwijzingen dat incidenteel ecstasy gebruik tot uitgebreide axonale schade leidt. We vonden echter in enkele hersengebieden een afname van rrCBV en ADC. Dit kan erop wijzen dat zelfs een lage dosis ecstasy aanhoudende vasoconstrictie kan veroorzaken, hoewel het nog onduidelijk is of dit effect permanent is. Wij vonden na ecstasy gebruik ook een kleine maar significante stijging in impulsiviteit scores en een kleine maar significante daling van depressiescores.

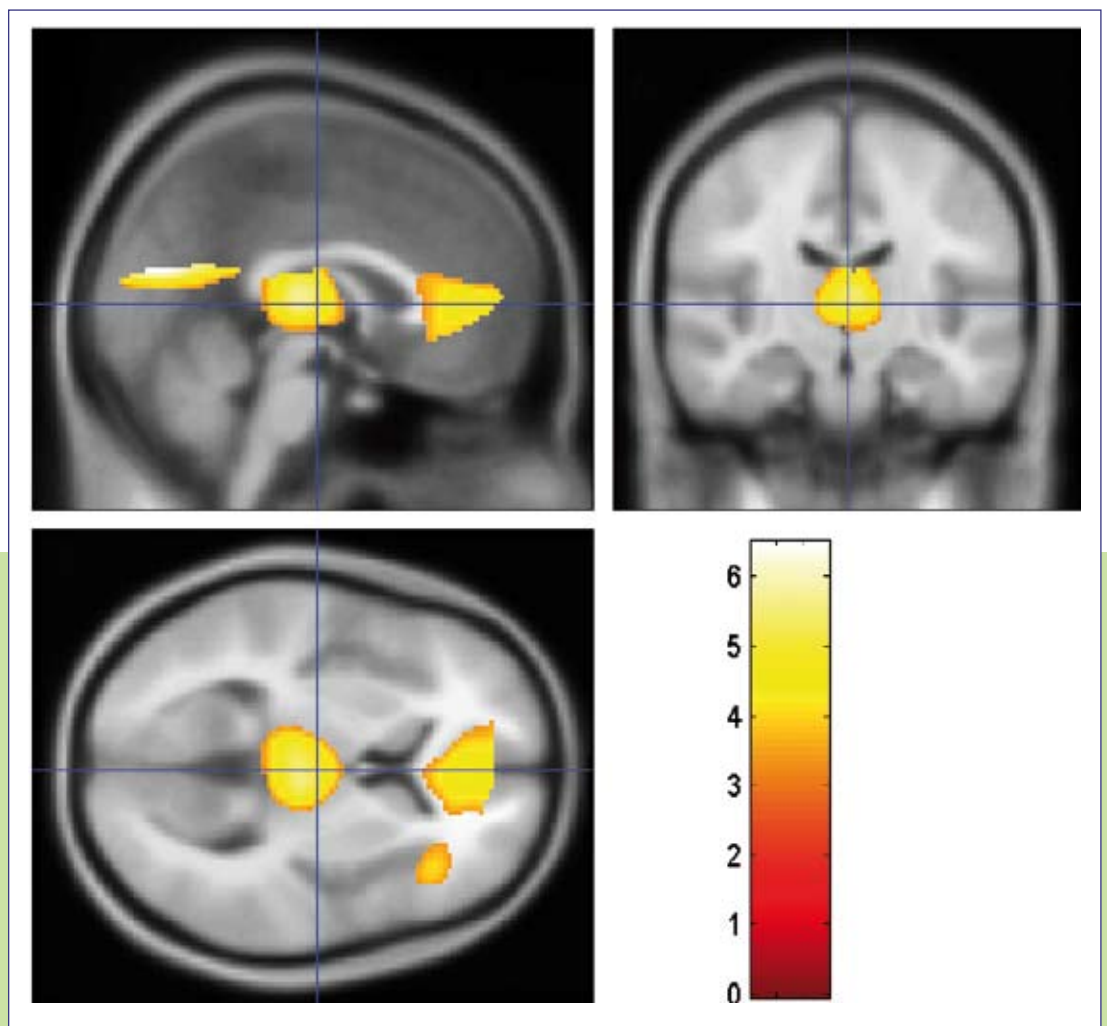
Aan het eind van de follow-up periode onderzochten we de effecten van ecstasy gebruik met SPECT en MR imaging parameters en zelfrapportage psychopathologie vragenlijsten door 59 incidentele ecstasy gebruikers (gemiddeld gebruik van 6.0 tabletten) te vergelijken met 56 persisterend ecstasy-naïeve controles (personen die tijdens de follow-up periode geen ecstasy zijn gaan gebruiken). De vergelijkingen werden gecorrigeerd voor baseline metingen. In vergelijking met persisterend ecstasy-naïeve vrijwilligers vonden we bij de nieuwe -hoofdzakelijk lage dosering- ecstasy gebruikers een verlaagde FA, verhoogde ADC en verlaagde rrCBV in bepaalde hersengebieden, hoofdzakelijk in de basale ganglia (figuur 2). Dit zou kunnen betekenen dat een lage ecstasy dosis aanhoudende vasoconstrictie en waarschijnlijk ook schade aan axonen van hersenzenuwen veroorzaakt. Hoewel wij geen veranderingen waarnamen in SERT dichtheden en neurometabolieten suggereren deze resultaten dat ecstasy gebruik zelfs in lage doseringen gevolgen kan hebben voor de hersenen. Ook onderzochten we het verband tussen ecstasy gebruik en zelfgerapporteerde depressie, impulsiviteit, en spanningsbehoefte in (vrijwel) dezelfde prospectieve studiepopulatie. Wij vonden dat depressie, impulsiviteit en spanningsbehoefte geen voorspellers waren voor toekomstig ecstasy gebruik in onze geselecteerde populatie. Tijdens de follow-up sessie werd een significant effect gevonden van ecstasy gebruik op de algemene en disinhibitie subschalen van de spanningsbehoefte lijst, terwijl er geen effect van ecstasy gebruik werd gevonden op de depressie en impulsiviteit scores.

Implicaties

Bij forse ecstasy gebruikers vonden wij bewijs voor een specifiek toxisch effect van ecstasy op serotonerge axonen in de thalamus, verhoogde symptomen van depressie en slechtere prestaties van het verbale geheugen. Daarom zijn we van mening dat fors recreatief ecstasy gebruik zoveel mogelijk beperkt zou moeten worden. Voor incidenteel ecstasy gebruik is dit minder duidelijk, omdat wij aanwijzingen vonden voor aanhoudende verminderde perfusie van sommige hersengebieden, maar geen duidelijk bewijs vonden voor structurele hersenschade. Aan de andere kant lijkt de afname in rrCBV te wijzen op verlengde

vasoconstrictie en de afname in FA op axonale schade, zelfs na lage dosis ecstasy gebruik. Bovendien suggereren de neuropsychologische resultaten bij dezelfde studiepopulatie, dat zelfs een lage dosis ecstasy gebruik leidt tot een kleine maar significant daling in verbaal geheugen, wanneer vergeleken wordt met niet-gebruikers. Hoewel we niet weten of deze gevolgen permanent zijn, kunnen wij niet concluderen dat incidenteel ecstasy gebruik veilig is.

Daarom zouden huidige en toekomstige gebruikers goed geïnformeerd moeten worden over de potentiële risico's van ecstasy gebruik, zelfs incidenteel ecstasy gebruik.



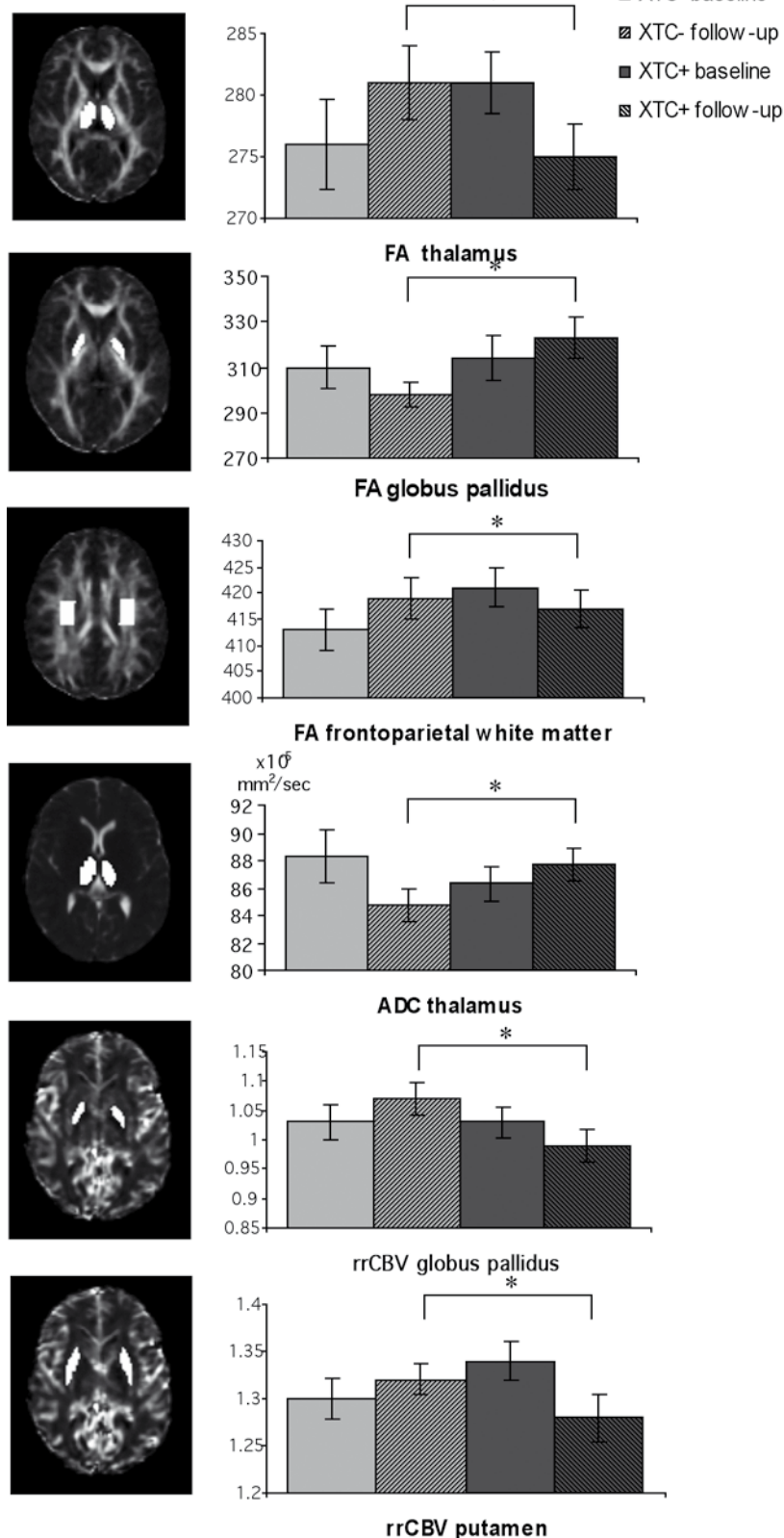
figuur 1

Clusters met significant lagere [^{123}I]βCIT binding ratio's in ecstasy gebruikers in vergelijking tot niet-gebruikers, gepositioneerd over een standaard brain-template. Het grootste cluster met een significant verschil bevindt zich

in de regio van de thalamus ($Z_{\text{max}}=5.07$, $P_{\text{corrected, cluster-level}}=0.001$; coördinaten hoogste Z-waarde: 2, -22, 8). Een tweede significant cluster van verlaagde [^{123}I]βCIT binding ratio's in ecstasy gebruikers werd geobserveerd in de gyrus cinguli, hoewel dit met enige terughoudendheid geïnterpreteerd moet worden omdat de hoogste Z-waarde zich exact in de midline bevindt ($Z_{\text{max}}=4.42$, $P_{\text{corrected, cluster-level}}=0.007$; coördinaten hoogste Z-waarde: 0, 42, 8). De clusters posterieur op de sagittal slice zijn gerelateerd tot de bovengrens van het field of view en zijn daarom waarschijnlijk artefacten en geen echte significante verschillen in [^{123}I]βCIT binding.

Figuur 2.

Aan de linker zijde worden FA, ADC en rCBV plaatjes weergegeven met regio's of interest (in wit gemarkeerd) die bij de follow-up sessie significant verschilden tussen nieuwe ecstasy gebruikers en persisterend ecstasy-naïeven, gecorrigeerd voor hun baseline metingen. Aan de rechter zijde worden de FA waarden in de thalamus, globus pallidus en frontopariëtale witte stof, ADC waarden in de thalamus, en rrCBV waarden in de globus pallidus en het putamen weergegeven van ecstasy-naïeven (XTC-) en van nieuwe ecstasy gebruikers (XTC+) bij baseline en bij follow-up. De resultaten zijn weergegeven in gemiddelden $\pm$ SEM; * = $P < 0.05$ bij follow-up, gecorrigeerd voor baseline metingen. De baseline scores verschilden niet significant tussen beide groepen. Alleen de significante resultaten worden hier weergegeven.



**A step forward...
towards quality of life |**



QUADRAMET®

Samarium [^{153}Sm] Lexidronam injection
METASTATIC BONE PAIN

distributed by IBA

www.cisbio.com
www.iba-worldwide.com





Dr. L.F. de Geus-Oei

19 november 2007
Radboud Universiteit
Nijmegen

Promotores:
Prof. dr. W.J.G. Oyen
Prof. dr. F.H.M. Corstens

Co-promotor:
Dr. P.F.M. Krabbe

Characterization of malignancy with FDG-PET

De metabole informatie die FDG-PET verschaft maakt FDG-PET een veelbelovende beeldvormende biomarker. Biomarkers beogen richting te geven aan een diagnostisch traject, een ziekte te karakteriseren, een surrogaat klinisch eindpunt te verschaffen, danwel het effect van therapie of de prognose te voorspellen. Met betrekking tot dit onderwerp werden in het proefschrift vier items besproken: mogelijke mechanismen van en interacties met FDG accumulatie, karakterisering van weefsels met behulp van FDG-PET, differentiatie van hoog- en laagrisico populaties en predictie van behandelingseffect. Deze vier onderwerpen werden onderzocht in drie kankersoorten: niet-kleincellig longcarcinoom (systematic review in hoofdstuk 1), colorectaal carcinoom (hoofdstuk 2) en carcinomen van de hoofd-hals regio (hoofdstuk 3).

FDG accumulatie: mechanismen en interacties

Er zijn vele factoren die van invloed kunnen zijn op de mate van FDG stapeling. Op dit terrein bestaan nog veel onduidelijkheden. In hoofdstuk 4 werden de onderliggende mechanismen van FDG accumulatie onderzocht in onbehandeld niet-kleincellig longcarcinoom. Preoperatief werd de mate van FDG stapeling bepaald. En in het resectiepreparaat werd tumorhistologie, tumorgrootte, de mate van necrose en anti-tumor immuunrespons, de expressiegraad van de glucose membraan transporters, de isovormen van het enzym hexokinase en caspase-3 bepaald. In plaveiselcelcarcinomen bleek FDG uptake significant hoger dan in adenocarcinomen of grootcellige carcinomen. Bovendien bleek dat de mate van FDG accumulatie hoofdzakelijk bepaald wordt door de combinatie van tumordifferentiatiegraad en de expressiegraad van glucose membraan transporters.

In hoofdstuk 5 werd de relatie tussen FDG stapeling, gemeten met PET, en functionele tumor vasculatuur, gemeten met dynamic contrast material-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI), bestudeerd bij patiënten met levermetastasen van colorectaal carcinoom. Na toediening van pimonidazol werden in het operatiepreparaat hypoxie en vaatdichtheid bepaald. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat lagere waarden van de snelheidsconstante van Gadolinium-DTPA opname, gemeten met DCE-MRI, geassocieerd zijn met een acute reductie in de toelevering van zuurstof. Het hierdoor ontstane zuurstoftekort leidt tot een hogere opname van glucose in de metastasen om zo het

energieniveau van de metastasen te kunnen handhaven. De positieve correlatie tussen vaatdichtheid en de hoogte van de Gadolinium-DTPA snelheidsconstante, benadrukt de waarde van DCE-MRI voor de meting van bloedvoorziening van tumoren in vivo in vergelijking met ex vivo methoden.

Zuurstoftekort of hypoxie heeft een negatieve invloed op het behandelingseffect van ioniserende straling doordat de gevolgen tweemaal zijn: hypoxie veroorzaakt ongevoeligheid voor straling en bevordert agressiever gedrag van tumoren. Bij ARCON therapie (Accelerated Radiotherapy with CarbOgen and Nicotinamide) wordt zuurstofgebrek in tumorcellen enerzijds tegengegaan door inhalatie van het hyperbare gas carbogeen, dat de diffusie gelimiteerde hypoxie vermindert, en anderzijds door de inname van de vasoactieve stof nicotinamide, die de perfusie gelimiteerde hypoxie terugdringt. In hoofdstuk 6 wordt het effect van hyperoxygenatie op het tumor metabolisme onderzocht bij patiënten met hoofd-hals carcinoom. Binnen één week werden twee FDG-PET scans gemaakt: één baseline en één gedurende hyperoxygenatie. Verandering in de tumor oxygenatie status induceerde subtiele metabole veranderingen, zowel in positieve als in negatieve zin. Het metabolisme in normale spieren reageerde hier echter niet op. Bij drie patiënten die geen locale tumorcontrole bereikten, bleef de standardized uptake value (SUV) na hyperoxygenatie relatief constant, terwijl er grote fractionele veranderingen gezien werden bij de meeste patiënten met locale tumor controle.

In hoofdstuk 7 wordt de relevantie besproken van angiogenese remmers die door de primaire tumor geproduceerd worden. Tumor angiogenese is het resultaat van een complexe en precieze balans tussen angiogenese bevorderende en angiogenese remmende factoren die geproduceerd worden door zowel tumorcellen als door normale cellen van de patiënt. Om de hypothese, dat een primaire tumor in staat is om de angiogenese in metastasen op afstand te onderdrukken, te ondersteunen, wordt een casus gepresenteerd. Bij deze patiënt resulteert de chirurgische verwijdering van een primaire colorectale tumor in een toename in metabole activiteit van de levermetastasen. Daarbij daalden de angiostatine en endostatine waarden in zowel de urine als het plasma. Deze bevinding werd ook waargenomen in 5 vergelijkbare casus, terwijl dat niet het geval was in 6 controle patiënten, bij wie twee PET-scans verricht werden zonder tussentijdse chirurgische interventie. Dit zou erop kunnen wijzen dat verwijdering van een primaire tumor een toename in vaatnieuwvorming kan bewerkstelligen, wat de middels PET gemeten verhoging in metabole activiteit in levermetastasen zou kunnen verklaren.

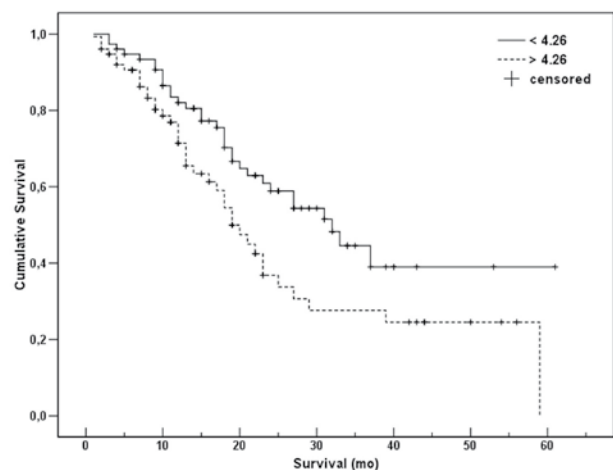
Weefsel karakterisering

Ook bij de karakterisering van laesies, het domein van de patholoog anatoom, zou FDG-PET op een non-invasieve manier een bijdrage kunnen leveren. Dit werd geïllustreerd aan de hand van de studie beschreven in hoofdstuk 8. Onderzocht werd of FDG-PET in staat is het aantal onnodige hemithyreoidectomieën terug te dringen bij patiënten met een inconclusieve uitslag van een fijne naald aspiratie biopsie (FNAB) uit een schildkliernodus. FNAB is de procedure van eerste keus, een nadeel is echter dat in circa 20% van de gevallen geen uitspraak gedaan kan worden over de aard van de afwijking. In die gevallen is men genooddacht een hemithyreoidectomie te doen, waarbij het achteraf in slechts 20% om een schildkliercarcinoom blijkt te gaan. Pre-operatief werd een PET scan vervaardigd. Alle schildkliercarcinomen waren FDG-positief. Dit resulteerde in een hoge negatief voorspellende waarde. De pre-PET kans op schildkliercarcinoom was 14%, en de post-PET kans steeg naar 32%. Het aantal onnodige hemithyreoidectomieën in een algoritme zonder FDG-PET was 86%, terwijl dat slechts 30% was in een algoritme met FDG-PET. Geconcludeerd kan worden dat FDG-PET een belangrijke rol zou kunnen spelen in het diagnostisch traject van patiënten met een inconclusieve cytologische diagnose van een schildkliernodus, omdat FDG-PET het aantal onnodige hemithyreoidectomieën aanzienlijk kan reduceren.

Prognostische waarde

Doordat geïndividualiseerde behandelingsstrategieën in opmars zijn ontstaat de behoefte aan pretherapeutische (beeldvormende) biomarkers die een inschatting kunnen maken van de prognose van een patiënt ter ondersteuning van de keuze voor een bepaalde behandelingsstrategie.

De hoogte van het tumormetabolisme zou een dergelijke potentiële pre-therapeutische factor kunnen zijn. In hoofdstuk 9 werd bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom onderzocht of FDG-PET in staat is voorafgaand aan therapie hoogrisico patiënten te identificeren. De SUV in metastasen bleek een significante voorspeller voor de overleving onafhankelijk van de daaropvolgende therapie. Er bestond een significant overlevingsvoordeel bij patiënten met een lage SUV in de metastasen (figuur 1).



Figuur 1. Kaplan-Meier analyse van de relatie van de standardized uptake value (gedichotomiseerd op de mediane waarde 4.26) en overleving

Chemotherapie Respons Evaluatie

Een groot probleem bij de chemotherapeutische behandeling van kanker is het ontstaan van "multidrug resistentie". Verschillende mechanismen kunnen hiervoor verantwoordelijk zijn. De belangrijkste onderliggende oorzaak is de overexpressie van P-glycoproteïne (P-gp). P-gp is het transport proteïne dat verantwoordelijk is voor het actief uit de cel pompen van cytotoxische stoffen en vormt het onderwerp van de studies beschreven in hoofdstuk 10. Detectie van de aanwezigheid van P-gp is mogelijk met behulp van verschillende technieken, wat echter geen informatie verschaft over de mate van activiteit van deze pompen. Dit gegeven maakt het onderzoek naar radiofarmaca die in staat zijn de activiteit van deze efflux pompen in kaart te brengen zo interessant. In hoofdstuk 10 werd een in vitro onderzoek met vier radiofarmaca (FDG, ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{125}I -methyltyrosine en ^{125}I -deoxyuridineribose) beschreven, waarbij de mogelijkheid voor respons monitoring bestudeerd werd met het chemotherapeutikum doxorubicine. Dit gebeurde in aan- en afwezigheid van de calcium kanaal

blokker verapamil, een krachtige modulator van P-gp. Het zou zinnig kunnen zijn voor aanvang van chemotherapie bij iedere individuele patiënt geïnformeerd te zijn over het eventuele effect van een P-gp modulator. Dit onderzoek toonde aan dat de FDG, ^{125}I -deoxyuridineribose en ^{125}I -methyltyrosine opname duidelijk afnam in gevoelige cellen ten opzichte van resistente cellen na blootstelling aan doxorubicine. Daarnaast was dit effect omkeerbaar na toevoeging van de P-gp-modulator verapamil. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin heeft als voordeel dat het al resultaten kan laten zien voorafgaand aan de chemotherapie, omdat deze tracer direct de functie van P-gp in beeld brengt.

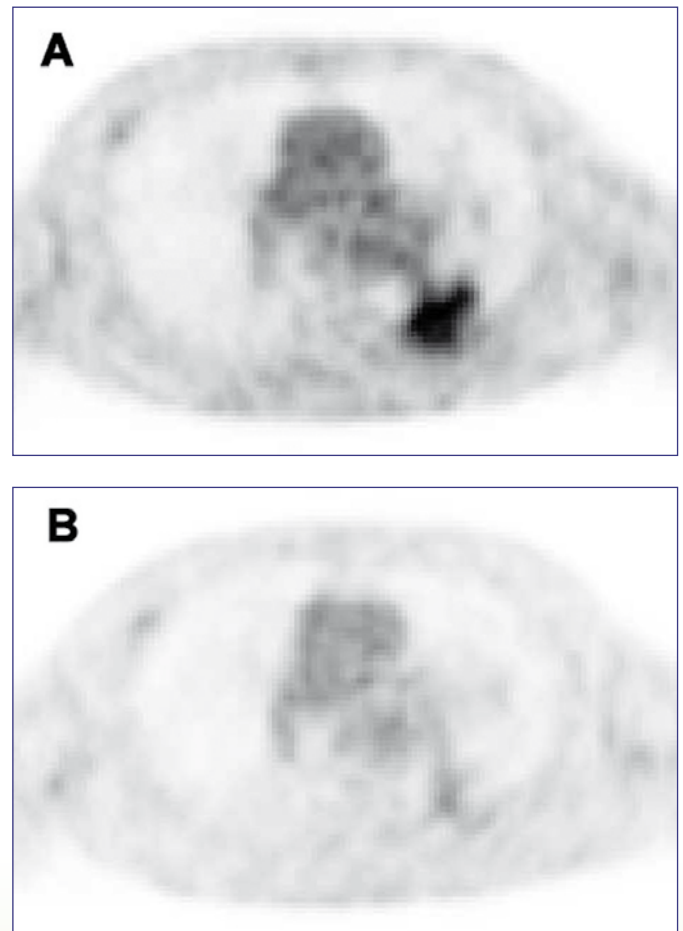
Het verkrijgen van accurate kwantitatieve resultaten zijn een eerste vereiste om betrouwbare en reproduceerbare uitspraken te kunnen doen over veranderingen in tumor metabolisme gedurende therapie. Om dat te bereiken zou in principe een dynamisch scanprotocol toegepast moeten worden ter verkrijging van een tijd-activiteits curve over het tumorweefsel en een plasma tijd-activiteits curve, waarvoor het doen van arteriële sampling gezien wordt als de gouden standaard. Arteriële sampling is echter een invasieve procedure, die minder geschikt is voor herhaaldelijke toepassing bij patiënten die chemotherapie ondergaan. In hoofdstuk 11 werd de betrouwbaarheid onderzocht van het gebruik van een niet-invasieve patiëntvriendelijke methode om de plasma tijd-activiteits curve te verkrijgen. Geconcludeerd kon worden dat de niet invasieve methode accuraat en eenvoudig toepasbaar is bij oncologische therapie monitoringsstudies.

De resultaten van twee prospectieve onderzoeken naar de waarde van FDG-PET in het kader van chemotherapie respons monitoring werden gepresenteerd in hoofdstuk 12 (niet-kleincellig longcarcinoom) en hoofdstuk 13 (gevoerd colorectaal carcinoom). Er werd een dynamische FDG-PET verricht voor start van chemotherapie en na enkele weken behandeling (figuur 2). Evaluatie vond plaats van zowel vereenvoudigde methoden om het glucose metabolisme te meten (SUV) als van kwantitatieve parameters verkregen met de Patlak analyse (MR_{Glu}). Uit beide studies kan geconcludeerd worden dat de mate van chemotherapie geïnduceerde veranderingen in tumor glucose metabolisme een duidelijk voorspellende waarde heeft voor de uitkomst van therapie en dat SUV calculaties voor deze indicatie voldoende betrouwbaar blijken.

Eindconclusie

Geconcludeerd kan worden dat FDG-PET een veelbelovende beeldvormende modaliteit is voor de karakterisering van maligniteiten. FDG-PET kan meer inzicht verschaffen in het biologisch gedrag van tumoren al dan niet als reactie op therapeutische interventies. De onderzoeksresultaten beschreven in dit proefschrift impliceren dat FDG-PET een prognostische en predictieve waarde heeft. FDG-PET kan het

glucose metabolisme niet alleen visualiseren, maar ook op een accurate en patiëntvriendelijke wijze kwantificeren. 



Figuur 2
Typisch voorbeeld van een patiënt met stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom en metabole respons. Ten opzichte van de baseline FDG-PET [A], is er een afname van 82% in MR_{Glu} en een afname van 65% in SUV op de FDG-PET na 2 cycli Carboplatine/Gemcitabine [B].

**Dr. W.V. Vogel**

19 november 2007
 Radboud Universiteit
 Nijmegen

Promotores:
 Prof. dr. W.J.G. Oyen
 Prof. dr. J.H.A.M. Kaanders
 Prof. dr. F.H.M. Corstens

Co-promotor:
 Dr. J.A. van Dalen

Advances in PET and multimodality imaging

With emphasis on cancer in the head and neck and liver metastases from colorectal cancer.

De afgelopen decennia zijn er snelle en belangrijke ontwikkelingen geweest op het gebied van de medische beeldvorming, die enthousiast zijn onthaald in de klinische praktijk. Helaas heeft de ontwikkeling van de bijbehorende klinische en wetenschappelijke onderbouwing het tempo niet in alle gevallen kunnen bijbenen. Dit geldt in zekere mate ook voor geïntegreerde anatomische en functionele beeldvorming, zoals met PET/CT. In mijn proefschrift heb ik de voor- en nadelen van beeldvorming met PET en PET/CT in de huidige praktijk in kaart gebracht en geoptimaliseerd, met specifieke aandacht voor oncologie in het hoofd-hals gebied en levermetastasen van coloncarcinoom.

Positron emissie tomografie (PET) is een relatief nieuwe techniek waarmee radioactieve stoffen binnen in het menselijk lichaam kunnen worden afgebeeld, gevolgd en gekwantificeerd. Met de meest gebruikte radioactieve stof, fluor-18 gekoppeld aan een variant van suiker (FDG), kan het energieverbruik (metabolisme) van de verschillende organen en weefsels binnen een patiënt in beeld worden gebracht. Het afbeelden van de activiteiten en eigenschappen van weefsels wordt 'functionele beeldvorming' genoemd. Hiermee kunnen belangrijke vragen worden beantwoord bij de diagnostiek van kwaadaardige ziekten.

In veel gevallen is voor het stellen van een juiste diagnose ook informatie nodig over de exacte locatie en het formaat van zieke weefsels, en de relatie met omliggende gezonde organen. Deze gegevens worden verkregen met 'anatomische beeldvorming', zoals computer tomografie (CT) en magnetische resonantie imaging (MRI).

In de klinische praktijk zijn vaak zowel anatomische als functionele beelden van een patiënt beschikbaar, en kan de meest nauwkeurige diagnose worden gesteld door onderlinge vergelijking van alle resultaten. Daarvoor kunnen verschillende beelden naast elkaar, maar ook óver elkaar worden geprojecteerd. Dit laatste staat bekend als beeldfusie. Vanwege de vaak waardevolle synergistische informatie in deze gecombineerde beelden zijn in de afgelopen jaren gecombineerde apparaten op de markt gebracht, die verschillende typen scans in één sessie kunnen maken. Een voorbeeld daarvan is de gecombineerde PET/CT-scanner. Een dergelijke combinatie van verschillende apparaten

heeft belangrijke voordelen, zoals snellere logistiek, handige vergelijking van beelden, en soms betere uitslagen. Maar er kunnen ook nadelen zijn. Zo is een gecombineerd apparaat duurder en is de stralingsbelasting voor patiënten soms hoger, terwijl de gecombineerde beelden niet altijd nodig zijn. In bepaalde gevallen kunnen de verschillende componenten elkaars beeldkwaliteit nadelig beïnvloeden. De uiteindelijke plaats van gecombineerde scanners in de medische diagnostiek is daarom nog onderwerp van onderzoek.

In dit proefschrift werden meerdere ontwikkelingen in de functionele beeldvorming met PET belicht. De karakteristieken van PET en gecombineerde PET/CT werden besproken (hoofdstuk 2). Vervolgens werden verschillende hypothesen en technieken met betrekking tot verbeterde beeldvorming getest. Hieruit werden aanbevelingen afgeleid voor verbeterde toepassing van PET en PET/CT in de dagelijkse praktijk, en voor enkele ziektebeelden in het bijzonder.

Diagnostiek en behandeling van kanker in het hoofd-hals gebied

Voor het afbeelden van kanker in het hoofd-hals gebied werd de beeldkwaliteit van FDG-PET geoptimaliseerd (figuur 1), en dit leidde tot verbeterde stadiëring en behandeling van patiënten met deze ziekte (hoofdstuk 3). Aangezien deze aanpassingen specifiek zijn voor een bepaalde scanner, werd aanbevolen de optimalisatie uit toe voeren voor alle PET-scanners die voor dit doel worden gebruikt. Helaas werd vastgesteld dat, ondanks deze verbeteringen,

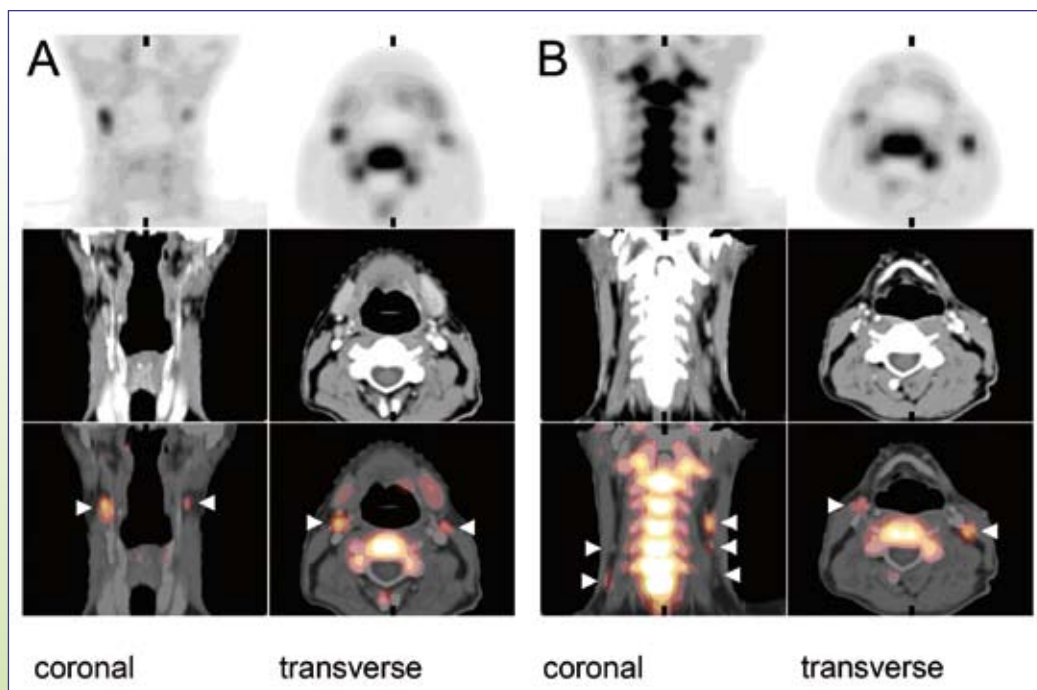
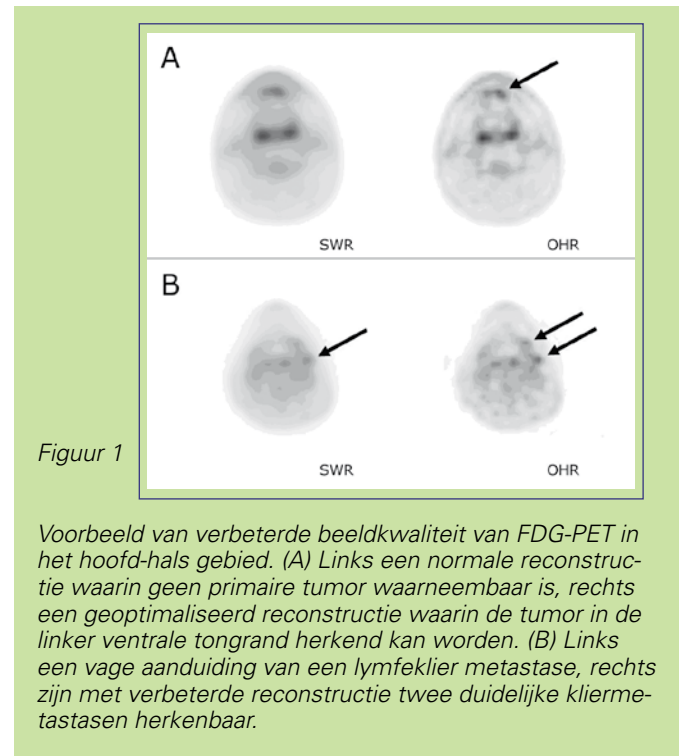
beeldvorming met FDG-PET de meer ingrijpende operatieve lymfeklierdissectie nog niet kan vervangen voor de stadiëring van patiënten met kanker in het hoofd-hals gebied (hoofdstuk 4).

Vervolgens werd het gebruik van gecombineerde PET- en CT-scans voor het hoofd-hals gebied geoptimaliseerd. Na correctie van een onverwacht verschil in beeldgrootte tussen PET en CT (hoofdstuk 5), en na selectie van de meest geschikte methode om de beelden anatomisch gelijk te positioneren, werd de onnauwkeurigheid in de beeldfusie teruggebracht tot slechts 3 mm. Daarmee werd het combineren van PET en CT gevalideerd voor toepassing bij geavanceerde 3-dimensionale bestraling van kanker in het hoofd-hals gebied (hoofdstuk 6).

Tevens werd geanalyseerd in hoeverre het gebruik van functionele informatie van FDG-PET-beelden invloed had op het intekenen van bestralingsvelden. Daarbij bleek dat de impact van de PET-beelden potentieel groot was, maar dat verschillende methoden om de grenzen van ziektelokalisaties aan te geven onderling sterk kunnen verschillen (hoofdstuk 7). Daarom werd geconcludeerd dat het gebruik van PET-beelden voor planning van bestraling in het hoofd-hals gebied nader onderzoek behoeft, en nog niet als gevalideerde techniek kan worden beschouwd.

Het detecteren van lymfekliermetastasen door het afbeelden van metabolisme met FDG-PET kan worden vertroebeld door de aanwezigheid van ontstekingsverschijnselen in deze lymfeklieren. Daarom werd een radioactieve stof die alleen in delende cellen wordt opgenomen, Fluor-18 gekoppeld aan

thymidine (FLT), onderzocht als alternatieve tracer. Helaas bleek daarbij dat ook FLT fout-positieve signalen kan geven (figuur 2), doordat het ook wordt opgenomen in zich delende afweercellen in lymfeklieren (hoofdstuk 8). Voor klierstadiëring bij patiënten met kanker in het hoofd-hals gebied kan daarom



FDG-PET niet vervangen worden door FLT-PET. Naar de ideale PET-tracer voor deze specifieke toepassing moet nog verder worden gezocht.

Diagnostiek en behandeling van levermetastasen bij darmkanker

De combinatie van PET- en CT-beelden wordt steeds vaker gebruikt voor diagnostiek van patiënten met kanker van de dikke darm, met name als deze ziekte terugkeert na een eerdere behandeling. Deze aanpak kent echter ook enkele nadelen, met name in het gebied van de bovenbuik, waar adembewegingen verschillen tussen de beelden kunnen veroorzaken. In hoofdstuk 9 werd het gebruik van zowel afzonderlijke als gecombineerde PET/CT-beelden voor deze toepassing uitgebreid besproken.

De combinatie van PET- en CT-beelden van afzonderlijke scanners werd geoptimaliseerd voor het afbeelden van de lever en eventuele metastasen van darmkanker daarin. Hiervoor werd een orgaanspecifieke methode voor het anatomisch gelijk positioneren van de beelden ontwikkeld (hoofdstuk 10), met een onnauwkeurigheid van slechts enkele millimeters. Daarmee werd deze aanpak gevalideerd voor klinische toepassing, hoewel de procedure arbeidsintensief en gecompliceerd bleek ten opzichte van het gebruik van een gecombineerde PET/CT scanner.

Vervolgens werd de performance van een gecombineerde PET/CT-scanner voor deze vraagstelling onderzocht (hoofdstuk 11). Daarbij bleek dat anatomische verschillen tussen de beelden ernstig konden zijn, en dat deze veroorzaakt werden door ademhalingsverschillen. Klinisch relevante verschillen traden op in 40-55 procent van de gevallen, afhankelijk van het soort ademhalingsinstructie dat tijdens het scannen aan de patiënt werd gegeven. Als gevolg daarvan traden ook potentieel ernstige verminkingen op in de uiteindelijke PET- en CT-beelden, die alleen omzeild konden worden door het beoordelen van PET-beelden die niet waren gecorrigeerd voor verzwakking van radioactieve straling (figuur 3). Op basis van deze bevindingen werden aanbevelingen geformuleerd voor het optimaal gebruiken van een gecombineerde PET/CT scanner, en het beoordelen van de beelden daarvan.

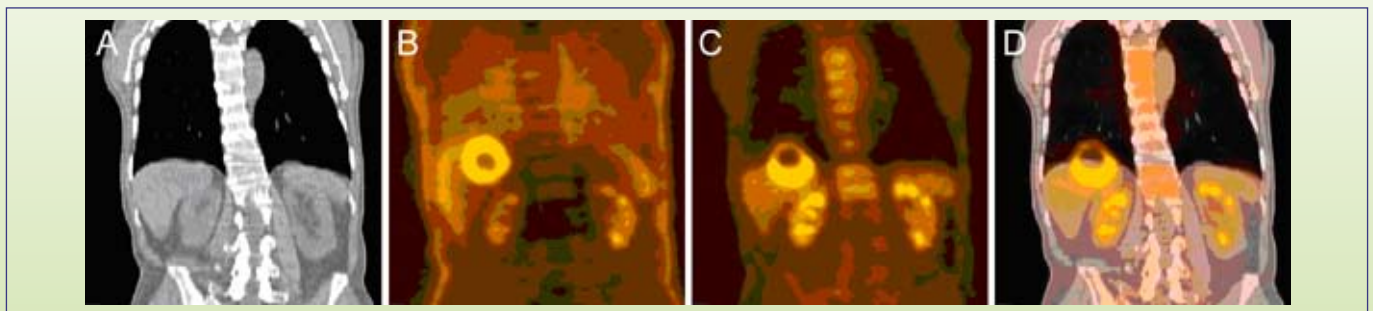
Ten slotte werd het meten van afwijkingen binnen de lever geoptimaliseerd. Een nieuwe methode, specifiek voor het afgrenzen en meten van metastasen van darmkanker binnen de lever, werd ontworpen (hoofdstuk 12). In tegenstelling tot bestaande technieken bleek deze methode bij fantoomproeven geschikt om levermetastasen te evalueren onafhankelijk van achtergrondsignaal, het formaat van de afwijkingen en de intensiteit van de afwijkingen. Vervolgens werd de methode met succes toegepast op FDG-PET-scans van patiënten, in een vergelijking met bestaande technieken. Door controle met bevindingen bij operatie kon de nauwkeurigheid van het meten van het formaat van levermetastasen op PET-beelden met deze methode worden gevalideerd (hoofdstuk 13).

Conclusies

Verskillende verbeteringen in het gebruik van PET en gecombineerde PET/CT werden gepresenteerd in dit proefschrift. Het verkrijgen, bewerken, beoordelen en meten van beelden werd geoptimaliseerd en gevalideerd voor verschillende toepassingen, met name op het gebied van kanker in het hoofd-hals gebied en levermetastasen van darmkanker.

Echter, sommige kwesties blijven nog onduidelijk of onopgelost. De beeldresolutie van functionele beeldvorming met PET blijft relatief beperkt in vergelijking met CT en MRI. Geïntegreerde beeldvorming met PET/CT blijft een risico houden op artefacten en anatomische verschillen, ondanks de beschreven optimalisaties. Het lokaliseren en afgrenzen van afwijkingen op PET-beelden blijft een goede benadering, ongeacht de uitvoering met separate of geïntegreerde scanners.

Bij de introductie van nieuwe technieken in de medisch diagnostiek blijft kennis van de voor- en nadelen de beste garantie voor adequaat gebruik en goede interpretatie van beelden. Verder onderzoek zal noodzakelijk blijven, evenals het ontwikkelen van protocollen die regionale verschillen verminderen en grootschalig vergelijkbaar onderzoek mogelijk maken, in de huidige tijd van stormachtige technische ontwikkelingen. 



Figuur 3 Voorbeeld van ademartefacten in gecombineerde PET/CT van de lever. Tijdens de CT opnamen (A) bevond de lever zich (tijdens adem vasthouden in ontspannen expiratie) op een andere positie dan het gemiddelde tijdens doorgeademde PET (B). Er is op de PET-beelden een opvallende levermetastase zichtbaar. Na attenuatie correctie blijkt dat de signaalintensiteit van het bovenste deel van de metastase grotendeels verloren gaat (C). Daarnaast lijkt deze zich half in de longen te bevinden (D). Dit wijst op een risico op fout gelokaliseerde of gemiste metastasen

**Dr. T.T.H. Phan**

26 november 2007
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:

Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof. dr. B.H.R. Wolffenbuttel
Prof. dr. P.L. Jager

Co-promotor:

Dr. T.P. Links

Imaging Strategy in Differentiated Thyroid Cancer

Dit proefschrift richt zich op de klinische dilemma's in de diagnostiek en behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom waarbij de nadruk wordt gelegd op de plaats van zowel de bestaande als ook de nieuwe beeldvorming

Hoofdstuk 1

bevat een korte introductie over de diagnostiek, therapie en follow-up van patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Specifieke functionele eigenschappen van de schildklier cel worden beschreven, die een rol spelen bij de diagnostiek en behandeling van schildkliercarcinoom. Tevens worden in dit hoofdstuk klinische vraagstukken en dilemma's besproken en de doelstellingen van dit proefschrift geformuleerd.

Hoofdstuk 2

geeft een overzicht van de huidige nucleaire diagnostische beeldvormende technieken (o.a. jodium-131 scans, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET, thallium-201, technetium-99m-sestamibi, Indium-111-octreotide), die worden toegepast bij schildklierkanker. Het opname-mechanisme van diverse tracers, de scanmethode en de klinische toepassingen worden besproken.

Hoofdstuk 3

behandelt de ¹³¹I dosis die gebruikt wordt voor de diagnostiek bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom. We bestudeerden de toegevoegde waarde van de diagnostische ¹³¹I scan met 370 MBq bij 158 patiënten die bij een lage dosis van 74 MBq een negatieve diagnostische ¹³¹I scan hadden. De resultaten werden vergeleken met het serum thyreoglobuline (Tg) en de posttherapie ¹³¹I scan. Bij 97% (154/158 patiënten) bleek dat de diagnostische ¹³¹I scan met 370 MBq geen toegevoegde waarde heeft in de keuze om wel of geen hoge dosis jodiumtherapie te geven. Slechts 3% (4/158) van de patiënten, met opname op de diagnostische ¹³¹I scan met 370 MBq, zou niet behandeld zijn als deze hogere dosis diagnostische scan niet verricht was. De combinatie van lage dosis (74 MBq) diagnostische ¹³¹I scan en de thyreoglobuline waarden na onttrekken van schildklierhormoon (Tg-off) leverden voldoende informatie om een correcte klinische beslissing te nemen betreffende wel of niet verder behandelen.

Hoofdstuk 4

¹³¹I opname in het mediastinum, zichtbaar op de totale lichaamsscintigrafie verricht na een therapeutische ¹³¹I dosis, komt veel voor en is lastig te interpreteren. Wanneer deze mediastinale opname onterecht wordt aangezien voor metastasen, kan dit leiden tot onnodige behandeling met ¹³¹I of chirurgische exploratie.

Fysiologische opname van het ¹³¹I in de thymus wordt regelmatig gezien op een ¹³¹I posttherapie scan en dient te worden overwogen bij de interpretatie van de scans. We hebben een stroomdiagram gemaakt, gebaseerd op onze ervaringen en de gegevens in de literatuur, als leidraad voor dit probleem in de klinische praktijk. Uit onze gegevens is gebleken dat ¹³¹I opname in het mediastinum bij ongeveer 10% van de patiënten aanwezig was, ongeacht de leeftijd. Onze studie illustreerde dat thyreoglobuline waarden, risico status van de patiënt en het kunnen aantonen van de thymus op röntgen onderzoeken, belangrijke klinische parameters zijn in de keuze wel of niet behandelen.

Hoofdstuk 5

Skeletmetastasen zijn, na longmetastasen, de meest voorkomende afstandsmetastasen bij het schildkliercarcinoom. Het is niet bekend of ¹⁸F-FDG PET beter is dan de klassieke skeletscintigrafie met behulp van technetium-99m-MDP bij het opsporen van botmetastasen in het algemeen. Wij evalueerden de waarde van de botscan in vergelijking met ¹⁸F-FDG PET scan bij 24 patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom. Bij acht patiënten (33%) met klinische of biochemische aanwijzingen voor ziekte-activiteit, bleken botmetastasen aanwezig te zijn. Bij vijf van de acht patiënten waren de botlaesies zowel zichtbaar op de botscan als op de ¹⁸F-FDG PET scan. Bij drie van de acht (38%) patiënten waren de botmetastasen alleen zichtbaar op de botscan. Onze data suggereren dat de botscan waardevol blijft bij het opsporen van botmetastasen bij gedifferentieerd

schildklier carcinoom en een toegevoegde waarde heeft naast ^{18}F -FDG PET.

Hoofdstuk 6

Bij patiënten met verhoogde thyreoglobulinespiegel wordt een blinde behandeling met hoge dosis ^{131}I tijdens TSH stimulatie (na onttrekken van schildklierhormoon of na recombinant humaan TSH injectie) regelmatig toegepast, gevolgd door een posttherapie ^{131}I scan. Bij een blinde behandeling wordt de lage dosis diagnostische ^{131}I scan, die normaliter vooraf aan de therapie verricht wordt, achterwege gelaten gezien de lage opbrengst, en wordt direct ^{131}I therapie gegeven en wordt alleen de posttherapie ^{131}I scan als diagnostische hulpmiddel achteraf gebruikt. Echter, wanneer er geen ^{131}I opname op de posttherapie scan wordt vastgesteld, werden deze patiënten onnodig blootgesteld aan straling en TSH stimulatie.

Geavanceerde, nieuwe diagnostische modaliteiten, zoals ^{124}I -PET (CT) zou een meer gerichte indicatie voor ^{131}I therapie kunnen ondersteunen en onnodige hoge dosis ^{131}I behandelingen kunnen voorkomen. In dit hoofdstuk werd de diagnostische waarde van de ^{124}I -PET scan vergeleken met de lage dosis diagnostische ^{131}I scan en de hoge dosis posttherapie ^{131}I scan bij 20 patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom. De ^{124}I -PET scan blijkt meer jodiumopnemende afwijkingen te laten zien in vergelijking met de diagnostische ^{131}I scan, en toont vergelijkbare bevindingen als op de posttherapie ^{131}I scan (Figuur 1). ^{124}I -PET scan blijkt de bevindingen op de posttherapie ^{131}I scan te kunnen voorspellen. De hoge resolutie van de PET techniek en de mogelijkheden om de PET beelden met CT beelden te fuseren, maakt ^{124}I -PET een belangrijke diagnostische hulpmiddel om klinische beslissingen te optimaliseren.

Hoofdstuk 7

Het verhoogde eitwitmetabolisme en -transport in kankercellen kan ook worden gebruikt bij tumordiagnostiek. Hierbij kunnen radioactief gemerkte aminozuren worden toegepast. Wij evalueerden de ^{11}C -methionine (MET) PET bij 20 patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom in vergelijking met ^{18}F -FDG PET.

Alle patiënten hadden (biochemische) aanwijzingen voor tumorrecidief en een negatieve posttherapie ^{131}I scan. Dertien patiënten toonden dezelfde bevindingen op beide PET scans. Zeven patiënten toonden complementaire opname van FDG en methionine (Figuur 2). Met dit onderzoek toonden wij aan dat beeldvorming met behulp van radioactief gelabelde aminozuren mogelijk is bij gedifferentieerd schildklier kanker. Lange termijn follow-up is echter nodig om de klinische waarde van de ^{11}C -MET PET bij het opsporen van een recidief van gedifferentieerd schildklier carcinoom te evalueren.

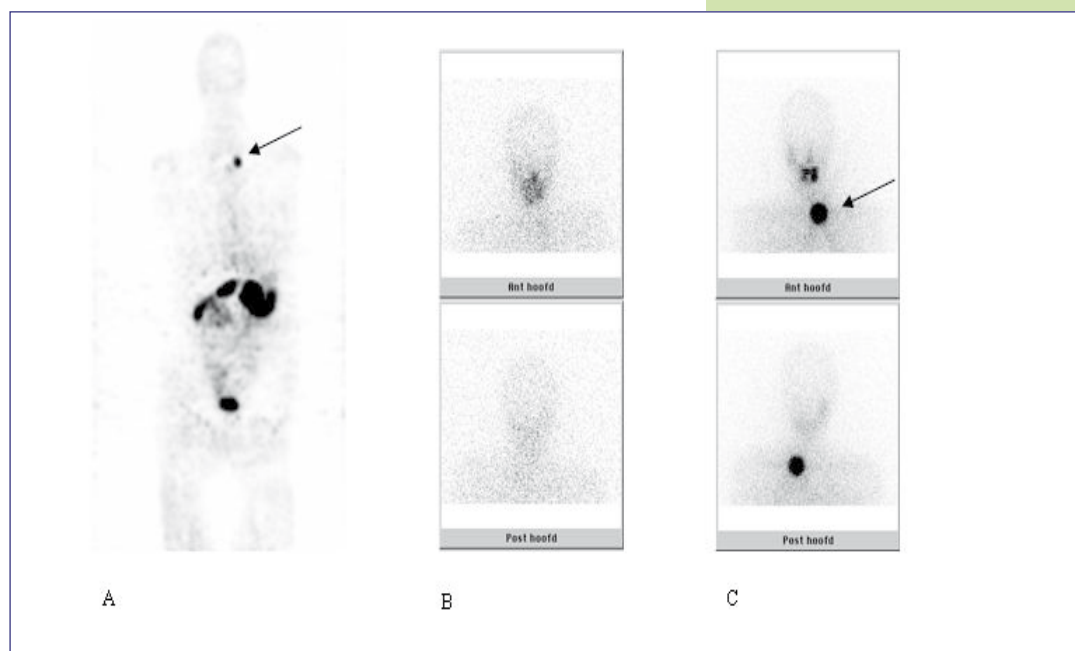
Hoofdstuk 8

Wanneer het thyreoglobuline niet aantoonbaar is tijdens de ablatie therapie, en er geen aanwijzingen zijn voor antilichamen die de bepaling van het thyreoglobuline kunnen verstoren, is er sprake van een klinisch dilemma. De klinische uitkomsten bij patiënten bij wie dit voorkomt, zijn niet goed bekend en ook is het onduidelijk hoe deze patiënten vervolgd moeten worden.

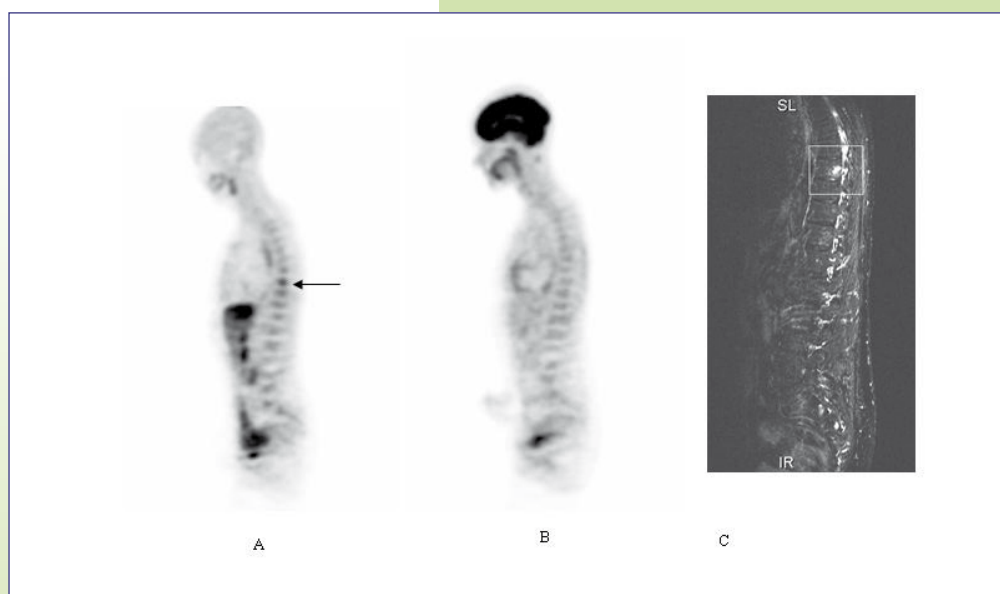
We hebben 94 patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom met niet-aantoonbaar thyreoglobuline vergeleken met patiënten met aantoonbare thyreoglobuline (of aantoonbare antilichamen tegen thyreoglobuline) tijdens de ablatie therapie.

Deze studie laat zien dat patiënten met initieel niet-aantoonbaar thyreoglobuline en niet-aantoonbare antilichamen dezelfde prognose hebben als alle andere patiënten met gedifferentieerd schildklier carcinoom.

Tevens bleek dat het wel zinvol is om de spiegels van thyreoglobuline en anti-Tg antilichamen te vervolgen bij patiënten die aanvankelijk negatief waren (ten tijde van de ablatie therapie) voor deze tumormarkers. Wanneer namelijk bij deze patiënten tijdens de follow-up wel verhoogde waarden van thyreoglobuline of antilichamen werden aangetoond, was de ziektevrije-overleving significant korter dan in patiënten bij wie het thyreoglobuline en de antilichamen negatief bleven. 



Figuur 1. Bij deze patiënt is er op de ^{124}I -PET een intense haard zichtbaar laag links in de hals (A, pijl), corresponderend met de haard zichtbaar op de posttherapie ^{131}I -whole body scan (C, pijl). Echter, er is geen opname zichtbaar op de diagnostische ^{131}I -whole body scan (B).



Figuur 2. Bij deze patiënt is er focale opname zichtbaar ter hoogte van de thoracale wervel 8 op de ^{11}C -MET PET (A, pijl), bevestigd middels MRI (C). ^{18}F -FDG PET (B) is echter negatief.

**Dr. B.P.C. Hazenberg**

28 november 2007
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. dr. M.H. van Rijswijk
Prof. dr. P.C. Limburg

Co-promotor:
Prof. dr. P.L. Jager

Diagnostic studies in amyloidosis

Amyloidosis is the name of a group of diseases, all characterized by deposition of protein fibrils with a beta-pleated sheet structure. This structure is held responsible for the affinity of amyloid for Congo red dye and the resistance to proteolysis. Amyloid deposition may be localized (restricted to one tissue or organ) or systemic (deposition throughout the body). Three types of systemic amyloidosis are important to be recognized by the clinician: AA, AL, and ATTR amyloidosis. AA amyloidosis is caused by deposition of serum amyloid A protein (SAA), an acute-phase protein which concentration is chronically increased in blood of patients with severe longstanding inflammation. AL amyloidosis is caused by deposition of a lambda or kappa immunoglobulin free light chain that is produced by a monoclonal plasma cell dyscrasia. ATTR amyloidosis is caused by deposition of mutated transthyretin (TTR) that is the result of an inherited point mutation or by deposition of wild type transthyretin in very old age. Signs and symptoms vary considerably among the three types and the choice of treatment differs completely. Amyloid is a histological diagnosis and its presence can be detected in a Congo red-stained tissue specimen. The Congo red-stained amyloid deposits show apple-green birefringence when viewed in polarized light. Aspiration of subcutaneous abdominal fat tissue is a very simple and useful technique to obtain tissue that can be used for the detection of amyloid.

SAA, kappa or lambda light chains, and TTR are so-called precursor proteins. Such a precursor protein is characteristic for a particular type of amyloid and immunohistochemistry (using antibodies directed against the different precursor proteins) is used routinely to detect the type of amyloid involved. Beside the characteristic precursor protein, all amyloid deposits invariably contain other constituents, such as glycosaminoglycans (GAGs) and serum amyloid P component (SAP). SAP is a pentraxin that binds in a calcium-dependent way to all amyloid deposits. After labeling with ^{125}I iodine, ^{125}I -SAP scintigraphy has been used for detection and evaluation of systemic amyloidosis.

This thesis has been focused on two diagnostic techniques in the field of amyloidosis: Part I. A fully monoclonal antibody-based ELISA for the quantification of amyloid A protein in fat tissue. Chapters 2-5 describe diagnostic studies using the amyloid A protein ELISA for fat tissue analysis of patients with systemic amyloidosis. Part II. Radiolabeled serum amyloid P component (^{125}I -SAP) for assessing organ involvement and "amyloid load". Chapters 6-9 describe diagnostic scintigraphic and retention studies using ^{125}I -SAP.

The ultimate goal of these studies was to improve the tools for diagnosis and characterization of systemic amyloidosis and

to obtain a better understanding of the amyloid load in the body of patients with systemic amyloidosis.

Summary

After a short introduction, this thesis starts in **chapter 2** with the description of the development of a new, reproducible, and fully monoclonal ELISA for the quantification of serum amyloid A protein (SAA). The lowest detection limit of the assay was 8 $\mu\text{g/L}$ allowing its use in biological fluids and in in-vitro studies. The 95% upper limit of the basal reference interval for serum of healthy controls was 4.3 mg/L . SAA

and CRP concentrations differed among diseases and SAA concentrations were relatively higher than CRP especially in patients treated with glucocorticoids.

In **chapter 3** the new ELISA was used for the quantification of amyloid A protein in guanidine extracts of aspirated subcutaneous abdominal fat tissue. The concentrations in 24 patients with arthritis and AA amyloidosis were higher than in controls without arthritis, controls with uncomplicated rheumatoid arthritis, and controls with other types of systemic amyloidosis. The upper reference limit of controls without AA amyloidosis appeared to be 11.6 ng/mg fat tissue. Patients with extensive deposits, as reflected by semi-quantitatively assessed fat smears stained with Congo red, had higher amyloid A protein concentrations than patients with minute deposits.

In **chapter 4**, fat tissue specimens of 112 Egyptian patients with longstanding rheumatoid arthritis were screened for the presence of amyloid by Congo red-stained smears. Eight patients appeared to have amyloid deposits in their fat tissue, resulting in a prevalence of amyloid in Egyptian patients with longstanding RA of about 7%. Quantification of the concentration of amyloid A protein in fat by ELISA (using the upper reference level that had been established in Dutch controls) identified six of the eight patients with AA amyloidosis, whereas none of the remaining 104 patients had increased concentrations. Contrary to the expectations, proteinuria was not a discriminating feature in the eight patients, whereas long disease duration, constipation, bronchopulmonary symptoms, and a moderate to low number of red blood cells might help to identify the arthritis patients with amyloid in this population.

In **chapter 5**, the diagnostic performance of the ELISA for quantification of amyloid A protein in fat tissue was studied in 154 of 183 patients with clinical AA amyloidosis and in 354 controls. Amyloid A protein quantification in fat tissue proved to be a sensitive (84%) and specific (99%) detection method. Advantages are its independence from staining quality and observer experience, the direct confirmation of amyloid AA type, and its potential for quantitative monitoring of tissue amyloid over time.

Amyloid A protein quantification and semi-quantitative Congo red grading were concordant. Men had lower amyloid A protein values than women and patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) had lower values than patients with arthritis or other inflammatory diseases. These remarkable differences between both sexes and between inflammatory diseases cannot be explained easily. The capacity of fat cells to produce SAA as well as the mechanisms that produce and deposit amyloid A fibrils in fat tissue may be influenced directly by sex hormones and cytokines. This seems to be an interesting area for future fundamental research.

In **chapter 6**, serum amyloid P component (SAP) was isolated on a column of pyruvate-rich agarose from the blood of healthy donors. The method turned out to be effective and the purity of isolated SAP was high (>99%), so the isolated SAP was suitable for use in scintigraphy studies of patients with systemic amyloidosis.

In **chapter 7**, kinetic turnover studies of ^{123}I -SAP were performed in 49 patients with systemic amyloidosis of the AA and AL types.

Systemic amyloidosis was characterized by accelerated initial clearance of ^{123}I -SAP from plasma and increased interstitial exchange rate and extravascular retention.

These findings reflect reversible binding of radiolabeled SAP to amyloid deposits and provide clinically useful information for diagnosis, monitoring of the effect of therapy and for the assessment of the prognosis in patients with systemic amyloidosis.

In **chapter 8**, the diagnostic accuracy and additional information of ^{123}I -SAP scintigraphy was studied in 167 patients with systemic amyloidosis.

Diagnostic sensitivity of SAP scintigraphy for systemic AA, AL, and ATTR amyloidosis was 90%, 90%, and 48% respectively, and specificity was 93%. The distribution of amyloid was less diverse in AA than in AL type (see Figure 1). Myocardial uptake was not visualized in any patient. Splenic amyloid was very frequent (80%) in AA and AL type, but rarely detected clinically (14%). Abnormal tracer uptake in the liver and kidneys correlated with disturbed liver function and proteinuria, respectively.

Bone marrow uptake was specific for AL (21%), and was more frequent in AL kappa than AL lambda. Localized amyloid deposits were not imaged. It is concluded that SAP scintigraphy is diagnostic of amyloid in most patients with AA and AL type but to a lesser extent in patients with hereditary ATTR type, relating to differences in distribution and amyloid load among these disorders. It usually reveals more widespread organ involvement than is identified clinically, and certain patterns of distribution of SAP uptake are characteristic of particular fibril types.

In **chapter 9**, the diagnostic performance and prognostic value were studied of EVR24, a simple parameter describing extravascular ^{123}I -SAP retention after 24 hours.

In this study the same patients with systemic amyloidosis were used as in chapter 8. The EVR24 appeared to have no additional value to ^{123}I -SAP scintigraphy in the detection of systemic amyloidosis. In AL amyloidosis the EVR24 was strongly associated with organ involvement (the number of organs and the severity of involvement of liver and kidney) and with prognosis and appears to be a suitable indicator of the amyloid load in the body. 

Figure 1

Total body ^{123}I -SAP scan, anterior (A) and posterior (P) view, 24 hours after injection.

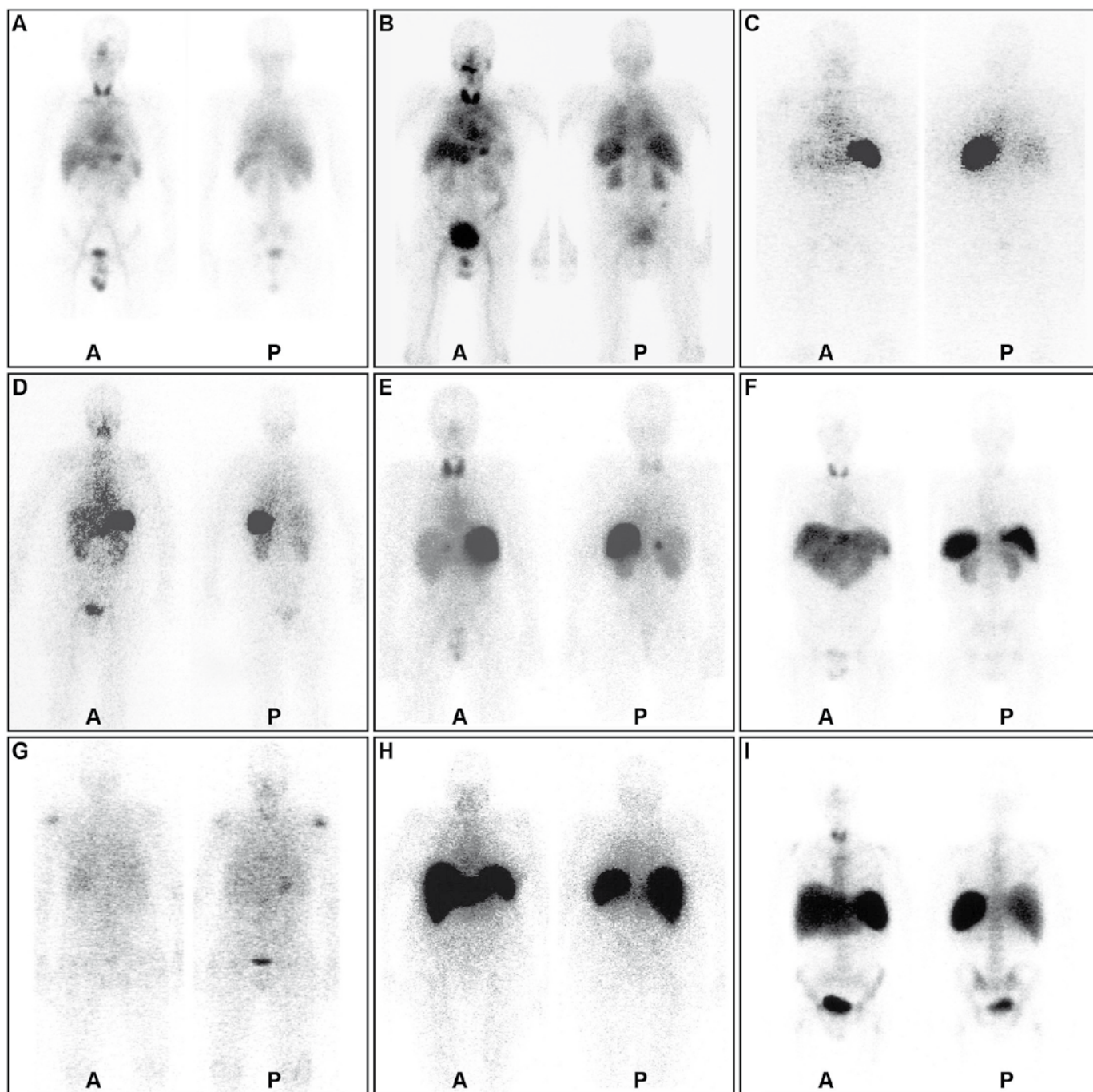
(A) Male control. Blood pool activity as well as minor nonspecific uptake can be seen in the (blocked) thyroid, nasopharynx, stomach, urine in bladder, and testicles.

(B-F) Five patterns of organ uptake in AA amyloidosis. (B) Kidney uptake only (and prostatism with urine retention in bladder). (C) Intense splenic uptake only. (D) Spleen and

kidney uptake. (E) Spleen, kidney, and adrenal gland. (F) Spleen, kidney and liver uptake (and non-specific uptake in the stomach adjacent to the left liver lobe, providing the illusion of liver enlargement).

(G-I) Three examples of organ uptake in AL amyloidosis. (G) Joints only (8%). (H) Spleen and liver (20%). (I) Spleen, liver, and bone marrow (10%).

Reproduced from Am J Med 2006; 119:355.e15-24.



Standaardisatie van PET(-CT) in Nederland

Wetenschappelijke vergadering van de NVNG

Amsterdam, 9 november 2007

Heeft het zin om een aanvullende 3mm CT thorax bij een PET-CT onderzoek te maken?

J.A. Adam¹, C.M. Schaefer²,
B.L.F. van Eck-Smit³

Afdeling Nucleaire Geneeskunde en Radiologie, Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam¹, Afdeling Radiologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam²
Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam³

Inleiding In het geval van visuele beoordeling is een PET-CT onderzoek (5mm reconstructie, i.v. en oraal contrast) geschikt voor zowel diagnostiek als attenuatie correctie. Door de ademhalingsartefacten wordt de beoordeling van het CT deel bemoeilijkt, vooral in de basale longvelden. Het doel van het onderzoek was te bepalen of een aanvullende 3mm CT thorax in inspiratiestand (CT3) toegevoegde klinische waarde heeft bij een ¹⁸F-FDG PET-CT onderzoek.

Methoden 36 opeenvolgende patiënten verwezen vanwege (re)stadiëring en/of follow up van bekende longhaarden werden geïnccludeerd. Bij alle patiënten werd naast ¹⁸F-FDG PET-CT onderzoek met diagnostisch CT (CT5; intraveneus en oraal contrast, 5mm reconstructie, tidal volume ademhaling met ademhalingcommando) een aanvullende CT thorax (3mm reconstructie, inspiratiestand) vervaardigd. De CT5 beelden en de aanvullende CT3 werden in consensus beoordeeld op 1) beeldkwaliteit, 2) ademhalingsartefacten en 3) morfologie: noduli, tumoren in het parenchym (behoudens het T-stadium van longtumoren), pleura-/thoraxwandafwijkingen, diffuse parenchymafwijkingen, infiltraten/focale restafwijkingen, thymus, tumor gerelateerde en degeneratieve botafwijkingen. Bovendien werd de therapeutische consequentie van verschillen bepaald.

Resultaten Behoudens de detectie van kleine longnoduli (figuur 2), waren er geen klinisch relevante verschillen tussen de twee CT methoden ondanks slechtere beeldkwaliteit en ademhalingsartefacten op de

CT5 serie (figuur 1).

De CT5 is geschikt voor de beoordeling van de overige gescoorde afwijkingen, zoals bijvoorbeeld de thymus (figuur 3).

Bij 27/36 patiënten hadden de verschillen tussen de twee series geen klinische consequenties.

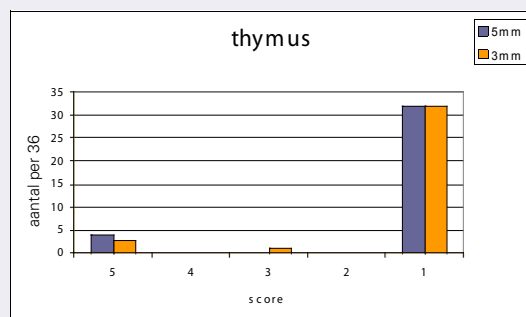
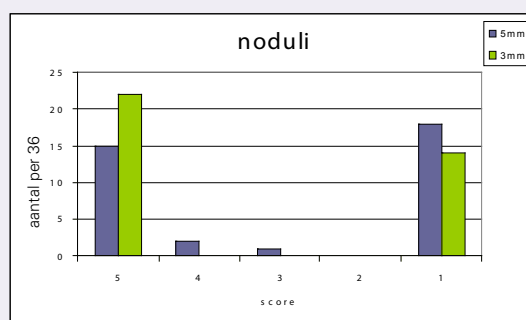
Figuur 1.

Scores van beeldkwaliteit: 4 – heel goed, 3 – goed, 2 – niet goed, wel diagnostisch voldoende, 1 – geen diagnostische waarde

	CT5	CT3
score	2,2	3,78
SD	0,7	0,57

Figuur 2 en 3.

Beoordeling van longnoduli en de thymus: 5 – zeker positief, 4 – waarschijnlijk positief, 3 – weet niet, 2 – waarschijnlijk negatief, 1 – zeker negatief



Conclusie Een CT5 protocol heeft voldoende diagnostische waarde voor de evaluatie van de meeste oncologische indicaties, met uitzondering van het bepalen van het T-stadium van longtumoren en de follow-up van longhaarden. Hierdoor kan bij veel patiënten onnodig extra CT-onderzoek vermeden worden.

¹⁸F-FDG positron emissie tomografie bij peniscarcinoom

J.A.P. Leijte¹, R.A. Valdés Olmos², C.A. Hoefnagel², S. Horenblas¹

Afdeling Urologie¹ en Nucleaire Geneeskunde²
Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwen-
hoek Ziekenhuis, Amsterdam

Inleiding ¹⁸F-FDG positron emissie tomografie (FDG-PET) wordt gebruikt bij de stadiëring van een groot aantal maligniteiten. Over de waarde van FDG-PET bij peniscarcinoom is weinig bekend. FDG-PET zou met name van waarde kunnen zijn bij de beoordeling van klinisch kliernegatieve (cN0) patiënten, alsmede bij beoordeling van additionele metastasering in patiënten met positieve liesklieren. Wij analyseerden de resultaten van alle FDG-PET-scans verricht bij peniscarcinoom in ons ziekenhuis.

Materiaal en methoden Van juni 2005 tot mei 2007 werden 39 FDG-PET-scans verricht bij 37 patiënten met peniscarcinoom. De indicaties waren: beoordeling van cN0-liezen voorafgaand aan sentinel-nodeprocedure (26 scans) en beoordeling van additionele metastasering bij patiënten met positieve liesklieren (13 scans). In totaal werden 78 liezen en 78 iliacale klierbassins

beoordeeld. Bij alle 39 scans werd gekeken naar mogelijke afstandsmetastasen. De FDG-PET-resultaten werden vergeleken met pathologie-uitslagen als gouden standaard. Wanneer geen pathologie-uitslagen aanwezig waren, werd een follow-up periode van minimaal 6 maanden (met echo en CT) genomen als gouden standaard. We bekeken de nauwkeurigheid van FDG-PET voor de detectie van kliermetastasen.

Resultaten Een gouden standaard als referentie voor de FDG-PET-resultaten was beschikbaar voor 75 liezen en 46 iliacale bassins. Voor de detectie van occulte metastasen in cN0-liezen was de sensitiviteit 43% en de specificiteit 93%. De sensitiviteit en specificiteit voor metastasering in de iliacale bassins waren 90% en 94%. De sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET in de klierpositieve liezen waren beide 100% (tabel). Bij één patiënt werd een nieuwe afstandsmetastase ontdekt op de FDG-PET-beelden.

Conclusie De sensitiviteit van FDG-PET voor de detectie van occulte metastasen in cN0-liezen is relatief laag, waardoor sentinel-nodebiopsie onmisbaar blijft. Op basis van de resultaten van deze studie lijkt FDG-PET wel gebruikt te kunnen worden voor de detectie van eventuele iliacale metastasering bij patiënten met positieve liesklieren. Grotere aantallen patiënten zijn nodig om definitieve uitspraken te doen.

Tabel 1: **Overzicht van resultaten**

	Inguinale basins				Iliacale basins (n=46)	
	cN+ of pN+ (n=28)		cN0 (n=47)			
Gouden standaard	Tumorpositief (n=25)	Tumornegatief (n=3)	Tumorpositief (n=7)	Tumornegatief (n=40)	Tumorpositief (n=10)	Tumornegatief (n=36)
PET+	25	0	3	3	9	2
PET -	0	3	4	37	1	34
Sensitiviteit	100%		43%		90%	
Specificiteit	100%		93%		94%	

Evaluatie lymfdrainagepatroon bij peniscarcinoom met SPECT-CT

J.A.P. Leijte¹, R.A. Valdés Olmos², O.E. Nieweg³, S. Horenblas¹

Afdeling Urologie¹, Nucleaire Geneeskunde² en Heelkunde³

Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Inleiding Bij peniscarcinoompatiënten met een positieve sentinel-node, wordt een aanvullende liesklierdissectie verricht. Deze ingreep geeft veel complicaties, zoals oedeem en wondinfecties. Een gemodificeerde liesklierdissectie kan de morbiditeit van deze procedure verminderen. De betrouwbaarheid van eerdere pogingen hiertoe was echter onvoldoende. Sinds 2007 worden bij peniscarcinoompatiënten die sentinel-nodebiopsie ondergaan, naast een preoperatief conventioneel planair scintigram, tevens SPECT-CT-beelden gemaakt. In deze prospectieve serie bekeken we het drainagepatroon van de penis door de ligging van de sentinel-nodes en hogere-echelonklieren te bestuderen op de SPECT-CT-beelden.

Methoden In totaal werden 86 cN0 lies- en bekkenregio's onderzocht bij 50 peniscarcinoompatiënten met een hybride SPECT-CT-camera. Na correctie voor

attenuatie en scattering werden fusie SPECT-CT-beelden gegenereerd. Op basis van hun ligging op de SPECT-CT-beelden, werden de sentinel-nodes en hogere-echelonklieren in de lies en het bekken verdeeld in verschillende zones. De liesklieren in de 5 zones volgens Daseler, waarin de lies wordt verdeeld door een denkbeeldig kruis te trekken over de saphenofemorale splitsing met een centrale zone direct boven de splitsing. De hogerop gelegen klieren werden verdeeld in 3 zones: het traject van de iliaca externa vaten met de fossa obturatoria, het traject van de iliaca communis vaten en het para-aortale gebied.

Resultaten Lymfdrainage werd gevisualiseerd in alle patiënten en in 82 van de 86 cN0-liezen (95.3%). In totaal werden 115 sentinel-nodes en 182 hogere-echelonklieren gevonden (tabel 1). Alle sentinel-nodes bevonden zich in de lies. De hogere-echelonklieren bevonden zich zowel in de lies als in het bekken. Er werd geen lymfdrainage gezien naar de mediale inferior en laterale inferior zones.

Conclusie Alle waargenomen lymfdrainage van de penis naar de lies was in de beide superior en centrale zones. Op basis van deze gegevens kan worden overwogen om bij een liesklierdissectie na een bewezen positieve sentinel-node, slechts deze drie zones te verwijderen in plaats van allemaal zoals nu gebruikelijk is.

Tabel 1: Overzicht van resultaten

Drainage zone	Ligging sentinel nodes (n=115)	Ligging hogere echelon klieren (n=182)
Mediale superior zone	84 (73%)	20 (11%)
Laterale superior zone	0 (8.7%)	3 (1.6%)
Centrale zone	21 (18.3%)	8 (4.4%)
Mediale inferior zone	0	0
Laterale inferior zone	0	0
Iliaca externa/obturatorius zone	0	113 (62.1%)
Iliaca communis zone	0	26 (14.3%)
Paraaortale zone	0	12 (6.6%)

How to appreciate perfusion defects in patients with left bundle branch block and right ventricular apical pacing

T.J.F. ten Cate^{1,2}, N.M. van Heme², M.D. Boogaard¹, J.F. Verzijlbergen¹

Departments of Nuclear Medicine¹ and Cardiology
Sint Antonius Hospital Nieuwegein, the Netherlands²

Background Left bundle branch block (LBBB) and right ventricular apical (RVA) pacing frequently induce perfusion defects on myocardial perfusion SPECT (MPS) without coronary artery disease (CAD). These defects are attributed to abnormal regional motion and thickening of the left ventricle.

Methods We studied the prognosis of patients with a normal MPS, abnormal activation related perfusion defects (AARD) and MPS suggestive for obstructive CAD. AARD are small fixed or small reversible perfusion defects with concomitant wall motion abnormalities on Gated-MPS in well-defined regions with otherwise normal perfusion. Cardiac events were acute myocardial infarction (AMI), coronary revascularization and cardiac death.

Results A normal MPS was observed in 37 patients, AARD in 45 patients and abnormal MPS in 74 patients. After a mean follow-up of 2 +/- 1.3 years 39 events were observed, 5 in the normal MPS group, 3 in the AARD group and 31 in the abnormal MPS group. The cumulative cardiac event-free follow-up was 84%, 93% and 55% for normal MPS, AARD and abnormal MPS respectively with an average annual cardiac event-rate of 4.7%/year, 1.6%/year and 26%/year respectively.

Conclusion AARD has a similar prognosis as normal MPS and a far better prognosis than abnormal MPS. MPS is a valid technique to identify in LBBB and RVA pacing to identify patients at low and higher risk.

Monitoring of response to preoperative chemoradiation in combination with hyperthermia in oesophageal cancer by FDG-PET

J.M.T. Omlou^{1,2}, M. Westerterp^{1,2}, R. Boellaard³,
M.C.C.M. Hulshof⁴, O.S. Hoekstra³, H. Crezee⁴, W.L.
Vervenne⁵, F.J.W. ten Kate⁶, J.J.B. van Lanschot¹, G.W.
Sloof²

Departments of Surgery¹, Nuclear Medicine², Radiotherapy⁴, Medical Oncology⁵ and Pathology⁶
Academic Medical Centre, Amsterdam, Department of
Nuclear Medicine and PET research³, VU Medical Centre,
Amsterdam.

Purpose To evaluate the use of positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) to assess early response to preoperative chemoradiation therapy in combination with external locoregional hyperthermia in patients with oesophageal cancer by correlating the reduction of metabolic activity with histopathologic response.

Material and methods Twenty-six patients with histopathologically proven intrathoracic oesophageal cancer (with ≤ 2 cm gastric involvement), scheduled to undergo a 5-week course of preoperative chemoradiation therapy and hyperthermia, were included. FDG-PET was performed before (n=26) and after 2 weeks of initiation of therapy (n=17). FDG uptake was quantitatively assessed by standardised uptake values.

Results After neoadjuvant therapy, 24 of the 26 patients underwent surgery. In 16 patients changes in FDG uptake were correlated to histopathologic response. In these patients, histopathologic evaluation revealed less than 10% viable tumour cells in 8 patients (responders) and more than 10% viable tumour cells in 8 patients (nonresponders). In responders, FDG uptake decreased by median -44% (-75 to 2); in nonresponders, it decreased by only median -15% (-46 to 40). At a threshold of 31% decrease of FDG uptake compared with baseline, sensitivity to detect response was 75%, with a corresponding specificity of 75%. The positive and negative predictive values were both 75%.

Conclusion FDG-PET is a promising tool for early response monitoring in patients undergoing chemoradiation therapy in combination with hyperthermia.

Axillaire en extra-axillaire lymfklier-recidieven bij borstkankerpatiënten na een tumor-negatieve sentinel-node-procedure met intratumorale injectie

I.M.C. van der Ploeg¹, O.E. Nieweg¹, N. Antonini², R.A.
Valdés Olmos³, E.J.Th. Rutgers¹, B.B.R. Kroon¹

Afdeling Heelkunde¹, Afdeling Biostatistiek², en Afdeling
Nucleaire Geneeskunde³
Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwen-
hoek Ziekenhuis, Amsterdam

Inleiding In ons instituut worden niet alleen axillaire, maar ook extra-axillaire sentinelnodes routinematig verwijderd. Het doel van dit onderzoek was het bepalen van het axillaire en extra-axillaire lymfklierrecidiefpercentage, het percentage fout-negatieve sentinel-nodeprocedures en de overleving.

Methoden Tussen januari 1999 en november 2005 ondergingen 1019 borstkankerpatiënten een sentinel-nodeprocedure met intratumorale injectie van Technetium-99m-nanocolloid (GE Healthcare), lymfoscintigrafie (Philips), een gamma-stralendetector (Neoprobe), en patent blauw (Laboratoire Guerbet). Lymfklierrecidivering werd berekend als percentage van het aantal tumor-negatieve sentinel-nodeprocedures. Het percentage fout-negatieve procedures werd berekend door het aantal lymfklierrecidieven te delen door hetzelfde getal plus het aantal tumor-positieve sentinel-nodeprocedures. De overleving werd berekend met een kaplan-meieranalyse.

Resultaten Bij 748 patiënten leverden 755 sentinel-nodeprocedures geen metastasering op en hen werd een okselklierdissectie bespaard. De mediane follow-up was 46 maanden. Twee van de 748 patiënten ontwikkelden een axillair recidief, na 10 en 44 maanden. Beide patiënten zijn in leven zonder tumoractiviteit, respectievelijk 46 en 15 maanden later. Een derde patiënt kreeg een supraclaviculair lymfklierrecidief na 8 maanden. Zij overleed twee jaar later aan long- en hersenmetastasen. Een vierde vrouw had na 52 maanden een supraclaviculair lymfklierrecidief en zij overleed 9 maanden daarna aan botmetastasen. Het recidiefpercentage was daarmee 0.5: 0.25% voor de axillaire en 0.25% voor de extra-axillaire klieren. Bij 271 patiënten waren 284 sentinel-nodeprocedures tumor-positief; bij 247 van hen in de oksel, bij 20 buiten de oksel en bij 17 zowel in de oksel als elders. Het percentage fout-negatieve procedures bedroeg 1.2: 0.8% voor de axillaire en 5.1% voor de extra-axillaire klieren. Na vijf jaar was 95.9% van de patiënten in leven en was 89.7% ziektevrij.

Conclusie De lage percentages lymfklierrecidieven en fout-negatieve procedures, en de hoge overlevingscijfers geven aan dat sentinel-nodebiopsie met een intratumorale injectietechniek een betrouwbare techniek is voor de oksel. Van de extra-axillaire metastasering werd 5.1% gemist.

De aanvullende waarde van SPECT-CT bij lymphatic mapping voor borstkanker en melanoom

I.M.C. van der Ploeg¹, R.A. Valdés Olmos², O.E. Nieweg¹,

C.A. Hoefnagel², E.J.Th. Rutgers¹, B.B.R. Kroon¹

Afdeling Heelkundig Oncologische Disciplines¹ en afdeling Nucleaire Geneeskunde², Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Inleiding De exacte plaats van een sentinelnode is soms lastig te bepalen door de beperkte anatomische informatie van planaire lymfoscintigrafie. De recent geïntroduceerde hybride SPECT-CT camera's combineren fysiologische informatie van lymfoscintigrafie met anatomische informatie van CT in één apparaat. Het doel van deze studie was om de aanvullende waarde van SPECT-CT te onderzoeken bij borstkanker- en melanoompatiënten met een onduidelijk of ongewoon planair lymfoscintigram.

Methoden De populatie bestond uit 63 vrouwen met 67 borsttumoren, en 17 patiënten met melanoom. Tien melanomen waren gelokaliseerd op de romp, één op het been, en zes in de hoofd-halsregio. SPECT-CT werd verricht na de laatste planaire opnames op basis van de volgende indicaties: 56 keer vanwege een ongewoon drainagepatroon, vijftien keer wegens een onduidelijk lymfoscintigram, en negen keer bij non-visualisatie. SPECT en CT-beelden werden gefuseerd na correctie voor attenuatie en scatter.

Resultaten SPECT-CT visualiseerde niet alleen alle sentinelnodes die op de planaire afbeeldingen te zien waren maar bovendien bij veertien patiënten (18%) achttien sentinelnodes die niet zichtbaar waren op planaire afbeeldingen. SPECT-CT liet sentinelnodes zien bij alle patiënten met non-visualisatie op hun planaire lymfoscintigram. Vier van de vijf tumorpositieve additionele sentinelnodes werden gevonden bij de patiënten zonder initiële visualisatie. Uiteindelijk leidde aanvullende SPECT-CT bij 7% van de patiënten tot een hoger tumorstadium met een aangepaste behandeling. Bij alle patiënten was SPECT-CT van aanvullende waarde voor het preciseren van de anatomische locatie van de sentinelnodes. Bij borstkankerpatiënten gaf SPECT-CT nauwkeurig de intercostaalruimte weer van parasternale sentinelnodes of de ligging achter een rib.

Conclusie SPECT-CT geeft nauwkeurig de anatomische positie van sentinelnodes aan, laat additionele sentinelnodes zien, en visualiseert lymfedrainage bij patiënten met non-visualisatie op hun planaire lymfoscintigram. Hierdoor verschaft SPECT-CT waardevolle aanvullende informatie die de chirurgische benadering verbetert en zorgt voor een meer passend beleid.

Ervaringen uit het veld

Samenwerking Nucleaire Geneeskunde en Radiologie

Het is pas 23 jaar geleden dat het vakgebied nucleaire geneeskunde door de SRC als zelfstandig medisch specialisme werd erkend. Tot dit moment werd het vak soms als hoofd- maar veelal als nevenactiviteit uitgeoefend door diverse beroepsbeoefenaren zoals internisten, fysici, radiologen, farmaceuten, cardiologen en chemici. Het mede hierdoor voor velen onbekende en in de kliniek vaak matig gepositioneerde vakgebied heeft zich dankzij deze verzelfstandiging beter kunnen profileren en in kwalitatieve en kwantitatieve zin een positieve ontwikkeling doorgemaakt. Het is dan ook wat zuur te moeten constateren dat stormachtige ontwikkelingen van met name hybride technologieën deze kortgeleden moeizaam verworven zelfstandigheid van ons specialisme alweer onder druk zetten. De grote klinische relevantie van PET/SPECT in combinatie met CT leidt momenteel op niveau van EANM, ESR, NVNG en NVVR tot bezinning met betrekking tot aanscherping van opleidingseisen CT voor nucleair geneeskundigen en PET voor radiologen. Een recent door EANM en ESR gepubliceerde en door de NVNG onderschreven "white paper" doet hier een concreet voorstel toe. In het kielzog hiervan volgt de discussie met betrekking tot de wenselijkheid van de vorming van een nieuwe "beeldvormende professional" welke niet meer wordt gedefinieerd naar soort onderzoeksmodaliteit. Dit nieuwe type specialist zal, gebruikmakend van alle denkbare beeldvormende technieken, diagnostische expertise leveren op klinisch relevante onderdelen als cardiologie, oncologie, longziekten, enzovoorts.

Samenwerking tussen nucleair geneeskundigen en radiologen is derhalve actueel en onvermijdelijk. Ook de maatschap nucleaire geneeskunde van de Alysis Zorggroep (Arnhem, Velp, Zevenaar) ontwikkelt momenteel vormen van samenwerking met de maatschap radiologie maar worstelt als gevolg hiervan tegelijkertijd met haar toekomstige identiteit. Desalniettemin wordt, hoewel thans als vrij gevestigde maatschap goed gepositioneerd binnen het ziekenhuis, reeds in dit relatief vroege stadium met de maatschap radiologie gesproken over het slechten van samenwerkingsbarrières door functionele en/of financiële fusie van de maatschappen. Belangrijke overwegingen in dit kader zijn van kwalitatieve, logistieke en bedrijfseconomische aard.

Allereerst denken wij dat "onbelemmerde" integratie van en toegankelijkheid tot diagnostische mogelijkheden (bijvoorbeeld ECHO en schildklierscan/punctie) alsmede sterk verbeterde vormen van communicatie (m.n. binnen maatschapvergaderingen) en verdwijnen van tegengestelde belangen (bijv. bij longembolie diagnostiek) kwaliteitsbevorderend voor patiënt en organisatie zal zijn. Met betrekking tot logistieke overwegingen bestaan er tussen

de vakgroepen al langer goede verhoudingen die reeds geleid hebben tot een aantal praktische vormen van samenwerking zoals opleiding van MNWers tot CT laborant (en vice versa), gemeenschappelijke beoordeling van FDG-PET/CT onderzoek, het oprichten van een gecombineerde balie functie beeldvormende diagnostiek, participatie van nucleair geneeskundigen (en cardiologen) in cardio-CT diagnostiek ten einde te komen tot een vakgroep cardio-diagnostiek en gemeenschappelijke ondersteuning van faciliteiten als PACS, EPD en spraakherkenning. Voor een deel van deze zaken zou in principe honorarium verrekening over en weer op zijn plaats zijn. Maatschap fusie kan hiertoe een elegante oplossing bieden.

Tenslotte constateren wij dat het inkomen van onze maatschap in toenemende mate beïnvloedt wordt door FDG-PET/CT onderzoek (2006 15%, 2007 19%) en het is zaak dit deel van het vakgebied verder te ontwikkelen. De maatschap voorziet dat ontwikkelingen van het vakgebied nucleaire geneeskunde zich zullen gaan bevinden op het terrein van PET gecombineerd met CT en MRI. Ondersteuning en inbreng van beide vakgroepen is hiertoe onontbeerlijk. Ook de beschikbaarheid van verschillende PET radionucliden (anders dan F-18) wordt in dit kader essentieel. Realisatie van een hiertoe benodigde cyclotron faciliteit heeft echter alleen kans van slagen indien gedragen door een krachtige vakgroep diagnostiek.

Aan de negatieve zijde van de balans staan niet onbelangrijke zaken als vermindering van flexibiliteit door schaalvergroting en potentieel verlies van specifieke nucleaire identiteit. Het is gezien de vaart der ontwikkelingen echter de vraag of vasthouden van onveranderde eigen identiteit niet reeds een achterhoede gevecht is. In de praktijk zien wij al dat een aantal jonge collegae zich na hun registratie tot nucleair geneeskundige laten opleiden tot radioloog. Het is aannemelijk dat zij de voorhoede van een nieuwe groep geïntegreerde beeldvormers vormen.

Ton Rijnders, Baudewijn Hendrickx en Beti Antevska
Maatschap Nucleaire Geneeskunde, Arnhem
Rijnstate Ziekenhuis

Nucleaire Geneeskunde in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis

In 1968 heeft de afdeling radiologie van het OLVG voor het eerst nucleair-geneeskundig onderzoek aangeboden. De lineaire scanners werden geleend van Itäl en Philips. In eerste instantie ging het om scintigrafie van de schildklier, de longen, de lever en de hersenen met I-131 en Tc-preparaten. De

oorspronkelijke protocollen zijn bewaard gebleven. In 1975 kwam er een gammacamera. Er ontstond een bloeiende afdeling nucleaire geneeskunde onder leiding van radioloog Wim Verdegaal. Er is altijd een intensieve samenwerking met de apotheek geweest en aanvankelijk ook met de afdeling klinische chemie, die het radionuclidenlaboratorium beheerde, waar ook veel in vitro bepalingen werden gedaan. De radiologen hebben de nucleaire geneeskunde altijd als één van de onderdelen van hun werk beschouwd. Het is vanzelfsprekend dat nucleair-geneeskundig onderzoek samen met het röntgenonderzoek wordt verslagen. Skeletscintigrafie en skeletfoto's worden vaak tijdens een zelfde bezoek van de patiënt aan de afdeling gemaakt. Oncologische patiënten combineren een skeletscan met een echografie van de lever en een thoraxfoto in één sessie. Moeilijke schildklierscintigrafieën zijn vaak gemakkelijker te beoordelen als de zelfde ochtend een echografie van de schildklier kan worden gemaakt. Toen de chirurg Paul Borgstein in het OLVG kwam werken, zijn de sentinel node onderzoeken geïntroduceerd. Niet-palpabele tumoren worden gelokaliseerd en ingespoten onder echografische of stereotactische begeleiding.

In de praktijk hebben enkele radiologen zich speciaal op de nucleaire geneeskunde toegelegd, zoals in het verleden Wim Verdegaal en nu Jan van Unnik. Zij deden ervaring op met minder frequent onderzoek als gallium- en octreotide scintigrafie. Een hoogtepunt in de afgelopen jaren was de aanschaf van de Skylight dubbelkopcamera, waarmee gated hartonderzoek mogelijk werd. De samenwerking met de cardiologen werd hierdoor nog intensiever en het aantal verrichtingen steeg tot meer dan 4000. Minder geslaagd was het aanbieden van FDG collimator scintigrafie van het hart, hoewel de verkregen beelden meer dan acceptabel waren. De toenemende superspecialisatie binnen de radiologie heeft ook onze groep niet onberoerd gelaten. Daarom zijn wij blij dat in 2007 ons team kon worden uitgebreid met Simone Jap-A-Joe, nucleair geneeskundige, en radioloog in spé. De afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde van het OLVG is klaar voor de toekomst.

Jan van Unnik

Radioloog,

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam

PET/CT of CT/PET ?

Ofwel hoe weerbarstig is de praktijk

Het gebruik van een gecombineerde PET/CT of omgekeerd genaamde machine brengt de gelijktijdige activiteiten van twee specialismen samen in éénzelfde ruimte en nog wel aan één en dezelfde patiënt. Dat kan haast niet goed gaan lijken bij nadere beschouwing. Analogie met de soms gespannen verhouding tussen chirurg en anaesthesioloog dringt zich aan mij op. De wetenschappelijke verenigingen hebben dit

fenomeen onderkend en na lang en diep beraad een plan op papier gezet. Inmiddels zijn deze plannen ook tot de werkvloer afgedaald. Het is zeer boeiend te zien hoe deze worden uitgewerkt. Om dat te zien dalen wij af in de catacomben van ziekenhuis X te Y. Daar staat in het, door digitalisering van de radiologie afdeling overbodig geworden fotoarchief, een fonkelnieuwe CT/PET machine, omgeven door vertrekken ter voorbereiding van de patiënt, toediening van radiofarmacon, bediening van de machine en verslaggeving. Wij kijken even om de hoek in de laatstgenoemde ruimte. Er staan veel computers, beeldschermen en twee stoelen. Op de werktafel zwerven naast toetsenborden en muizen vele schijnbaar ongeordende papieren rond. Op een stoel zit een radioloog die een uiterst minutieus verslag van afwijkingen in zo'n 800 of meer CT beelden maakt. Elk lymfkliertje wordt gemeten en alle anatomische variaties nauwkeurig in het verslag vermeld. En passant verzamelt deze nog een aantal weinig relevante fusiebeelden. Deze beeldenreeks wordt naar het PACS gestuurd. Na de streekroman volgt het verslag van de bijbehorende PET beelden. Dit vermeldt vaak niet meer dan de mededeling dat deze en gene afwijking van de eerder genoemden oplicht in het duister. Oh, ja, er is nog een lichtje in de hals waar op de CT beelden geen corresponderend substraat is te vinden. Dan is het woord aan de bezitter van de tweede stoel, de nucleair geneeskundige. Deze souffleert de toegediende dosis, de hoogte van de bloedsuikerspiegel en plaatst zo hier en daar stukjes bruin vet, hyperactieve halsspieren en dito stembanden. Als laatste voegt deze nog enkele relevante fusiebeelden aan de verzameling toe. Conclusie van dit alles: Veel afwijkingen op de CT plaatjes die soms op PET beelden worden bevestigd. Er is dan een lang verslag in A4 formaat geboren. Wanneer er een low-dose CT is vervaardigd wordt voor rapportage slechts één stoel benut. Naast een klein aantal fusiebeelden wordt een vrij beknopt verslag naar het PACS verzonden. Dit in tegenstelling tot het eerstgenoemde. In de wandelgangen volgt discussie over navolgende onderwerpen: Welke auteur krijgt voor zijn intellectuele uitspattingen meer beloning, deze van de beknopte of deze van de lange versie? En is de low dose-CT wel of niet diagnostisch, zo ja, dan hoort er een beloning bij. Kortom, niet alles was nog pais en vree in het pre DBC tijdperk. In het DBC heden zullen de scherpe kantjes er zeker niet af gaan vrees ik. Waarschijnlijk komt de geschetste situatie nergens zo voor. Of misschien toch?

Ferdinand van der Weel

Nucleair geneeskundige,

Meander Medisch Centrum Amersfoort

Multi-modality specialist

Sinds augustus 2006 ben ik werkzaam in het Hagaziekenhuis (fusie van het Leyenburg ziekenhuis, het Rode Kruis Ziekenhuis en het Juliana Kinderziekenhuis) te Den Haag.

Hier werk ik deels als nucleair geneeskundige en deels als assistent in opleiding tot radioloog, een combinatie die uitdagend is en tot nu toe erg goed bevalt. Eén van de belangrijkste facetten om dit te laten slagen is een goede samenwerking met de radiologen, iets wat ik als positief in het Hagaziekenhuis ervaar.

Mijn recept voor een “multi-modality specialist”

Tijdens mijn opleiding nucleaire geneeskunde in het LUMC is het idee ontstaan om na het afronden van de opleiding ook meer kennis te vergaren van de radiologie. Enerzijds is dit idee ontstaan tijdens de stage radiologie waar ik veel plezier heb beleefd van de morfologische studies, maar waar mij ook opviel dat het ontbreken van (patho)fysiologische informatie bij een onderzoek, er soms een wat onbevredigende conclusie het resultaat was. Anderzijds speelde ook de snelle ontwikkeling van de PET, later PET-CT, waarbij de nucleaire geneeskunde niet zonder de radiologie kon om tot een meer volledige conclusie te komen waar een clinicus wat mee kan. Zodoende heb ik in het LUMC tijdens de gehele opleiding geprobeerd om meer kennis van de radiologie mee te krijgen. Dit is mede dankzij een goede samenwerking tussen de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde van het LUMC wel goed gekomen. Hierbij is het echter niet gebleven en ben nu parttime in opleiding tot radioloog en werk in hetzelfde ziekenhuis ook als nucleair geneeskundige. Hier mijn recept van een goede samenwerking met de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde.

Ingrediënten

- Een geregistreerde nucleair geneeskundige
- Ziekenhuis met een afdeling nucleaire geneeskunde en een radiologieopleiding (of één beeldvormende afdeling), waarbij het een opleidingsinstituut betreft voor de radiologie
- Een maatschap radiologie die een specialist een parttime opleidingsplaats gunt
- De mogelijkheid om parttime te werken als nucleair geneeskundige en de kans om aan alle bijscholingeisen van de MSRC te voldoen
- Een stapel papierwerk van correspondentie met de MSRC
- Een hoop tijd

Voorbereiding

Ruim twee jaar geleden, tijdens de afronding van mijn opleiding, heb ik besloten om te proberen ook nog de opleiding radiologie te gaan “doen”. Dit onder één voorwaarde: dat ik mijn registratie nucleaire geneeskunde kon behouden. Aanvankelijk heb ik alleen negatieve geluiden gehoord dat zo een constructie onmogelijk zou zijn. Na een voorjaar lang her en der informatie inwinnen en heen en weer bellen, mailen en schrijven naar de MSRC bleek het mogelijk om een opleiding te volgen en daarnaast toch mijn registratie te behouden. De volgende stap was een

ziekenhuis vinden die al een “klare” specialist wil opleiden. Dit viel alleszins mee; een drietal ziekenhuizen heb ik een brief gestuurd met mijn idee en het voorstel om hierover eens van gedachten te wisselen in een informatief gesprek. Het wachten op antwoord was spannend, maar duurde niet lang. Een drietal leuke reacties kreeg ik, maar ook nog met de enige terughoudendheid wat betreft deze constructie en het onbekende. Een voorbeeld om te kijken wat er fout kan gaan, en hoe het in de praktijk zou gaan lopen was toen naar mijn weten, niet voorhanden. Een voorstel om alleen de opleiding radiologie te “doen” en dus mijn registratie nucleaire geneeskunde verliezen, was voor mij geen optie. In de zomer 2006, een map aan correspondentie rijker, ben ik in het Hagaziekenhuis aangenomen, waar ik in augustus van dat jaar begonnen ben.

De keuken

Het Hagaziekenhuis is een groot STZ-ziekenhuis waar al vanuit de historie één afdeling beeldvormende techniek bestaat. Net voor mijn komst was een SPECT-CT camera aangeschaft, dus ik viel wat mijn “profiel” betreft met de spreekwoordelijke neus in de boter. We beschikken over twee dubbelkops camera's en een DEXA. In het voorjaar van 2008 zal een 64-slice PET-CT scanner worden geplaatst. In het ziekenhuis zijn twee therapiekamers beschikbaar, geschikt voor I-131 therapieën. Voorts, mede gezien de enthousiaste afdeling hematologie worden ook Zevalin- therapieën uitgevoerd. Wat betreft de nucleaire geneeskunde een mooie afdeling dus. De radiologie afdeling is in 2007 volledig gedigitaliseerd, waarbij ook de nucleair geneeskundige onderzoeken ziekenhuisbreed op het PACS beschikbaar zijn.

Variaties

Naast deze constructie zijn sinds dat ik begonnen ben een aantal variaties in andere ziekenhuizen gestart. Dit is natuurlijk geheel ziekenhuis en praktijk afhankelijk hoe te komen tot een goede oplossing en invulling van het beoordelen en verslaan van gecombineerde onderzoeken, en te komen tot een ‘multi-modality specialist’. Ook wat betreft scholing zijn er legio mogelijkheden te bedenken, waar al in enkele klinieken mee is gestart. Wat dat betreft is het een beetje pionieren, en beginnen met iets wat achteraf mogelijk niet de meest eenvoudige manier kan blijken te zijn. Totdat er een duidelijk omschreven plan klaarligt waarbij de NVvR en de NVNG zichzelf goed in kunnen vinden, is het voorlopig nog voldoen aan de huidige strikte regels van de MSRC.

Sonja Bakker variant

De afgeslankte variant van mijn constructie, daar wordt nu volop aan gewerkt. In het reeds bekende visie document ‘multi-modality beeldvorming: versterking door vervlechting’ staan een aantal ideeën en voorstellen om deze constructie in elk geval tijdschrifttechnisch een stuk aantrekkelijker te maken. Wat mij betreft een goed voornemen om komend jaar verder aan te werken.

Serveertip

Met een hoop plezier.

Houdbaarheid

De houdbaarheid van mijn recept van de volledige opleiding radiologie en nucleaire geneeskunde zal beperkt zijn. Zoals het er nu naar uitziet zal het een stuk eenvoudiger en praktischer worden gemaakt om in beide specialisme goed gekwalificeerd te worden om aandoeningen waarbij fysiologie, celbiologie en morfologie gecombineerd worden goed te kunnen integreren

en daarmee de diagnostiek te kunnen optimaliseren. Hierbij geldt specifiek dat het nu zeker niet geschikt is om plannen van verdere integratie terug in de koelkast te zetten, maar de lopende zaken goed warm te houden en het moment aan te grijpen om de diagnostiek optimaal te kunnen aanbieden.

Christianne Duchateau

*Nucleair Geneeskundige en assistent
in opleiding tot Radioloog,
HagaZiekenhuis, Den Haag*

i Scan ... The smart instrument for Thin-Layer Chromatography

Featuring:

- ✓ Fully software-controlled TLC scanner
- ✓ Compact, small footprint scanner includes data acquisition electronics
- ✓ Thin-Layer Chromatography using high-resolution NaI detector
- ✓ **Performs both Chromatographic and Energy spectrum (PHA) analysis**
- ✓ Protocol-driven measurements with database storage of the results
- ✓ Complete and comprehensive software package, including QC/QA data review



For more information,
please contact us

A
CANBERRA

Canberra nv/sa
Z1 Researchpark 80
B1731 Zellik
Tel: +32 2 481 85 30
Fax: +32 2 481 85 50
e-mail: info.be@canberra.com
www.canberra.com/be

The Marie Curie-Fund of the European Association of Nuclear Medicine bestowed the Marie Curie Award 2007 to Maartje M.L. de Win for the outstanding scientific work presented below:

Converging evidence for specific neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus: [^{123}I] β -CIT SPECT and advanced MRI studies

M.M.L. de Win¹, G. Jager², J. Booij³, L. Reneman¹, T. Schilt⁴, C. Lavini¹, S.D. Olabariaga⁵, N.F. Ramsey², G.J. den Heeten¹, W. van den Brink⁴

¹Department of Radiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, THE NETHERLANDS,

²Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, Department of Psychiatry, University Medical Center, Utrecht, THE NETHERLANDS,

³Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, THE NETHERLANDS,

⁴Amsterdam Institute for Addiction Research and Department of Psychiatry, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, THE NETHERLANDS,

⁵Informatics Institute, University of Amsterdam, Amsterdam, THE NETHERLANDS.

Aim Previous positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) studies have suggested (serotonergic) neurotoxicity of the recreational drug ecstasy. However, these findings are heavily debated because few studies adequately controlled for polydrug use and imaging studies showed different results with diverse techniques. The aim of the current study, which is part of the Netherlands XTC Toxicity (NeXT) study, was to assess specific neurotoxic effects of (heavy) ecstasy use using a combination of [^{123}I] β -CIT SPECT and advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI) techniques to assess both structural and functional aspects of potential brain damage while controlling for polydrug use.

Materials and methods A sample of 71 subjects was included with such a variation in type and amount of drug used that it was possible to differentiate between effects of ecstasy and other substances using linear multiple regression analyses. The participants were at least 2 weeks abstinent from drugs, including ecstasy. All subjects underwent SPECT (to assess serotonin transporter binding) on a brain-dedicated SPECT camera (Neurofocus system) 4 h after intravenous injection of approximately 100 MBq [^{123}I] β -CIT, and MRI (1.5 T), including ^1H -MR spectroscopy, diffusion tensor imaging, and perfusion weighted imaging. Apparent diffusion coefficient (ADC), fractional anisotropy (FA), cerebral blood volume (CBV) and [^{123}I] β -CIT binding ratios (relative to cerebellar uptake) were calculated and registered to spatially normalized T1-weighted 3D scans. CBV values relative to CBV of white matter and ratios of N-acetylaspartate, choline and

myo-inositol relative to creatine were calculated.

Results Ecstasy had no effect on metabolite ratios and ADC. However, high cumulative doses of ecstasy, and not other psychoactive drugs, was associated with decreased FA ($p=0.006$), decreased [^{123}I] β -CIT binding ratios ($p=0.003$) and increased rCBV ($p=0.037$) all in the thalamus (p -values adjusted for confounders).

Conclusion These converging findings strongly suggest a specific toxic effect of ecstasy on serotonergic axons in the thalamus: decreased [^{123}I] β -CIT binding probably reflects damage to terminals of serotonergic axons, with consecutive decreased FA due to axonal loss and increased rCBV due to decreased vasoconstriction caused by serotonin depletion. It is not clear yet whether these effects are permanent. 



Uitreiking METAward op vrijdag 9 november 2007 aan de heer Eddy Mijnheere, UMC St. Radboud, Nijmegen

De META 2007 (Mallinckrodt European Technologist Award) is dit jaar gewonnen door de heer Eddy Mijnheere van de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het UMC St. Radboud in Nijmegen. Zijn voordracht getiteld "Radiation Monitoring of Nursing Personnel for I-131 Treated Patients Using an Electronic Personal Dosimeter" werd op het jaarlijkse EANM congres, dat van 13 t/m 17 oktober 2007 gehouden werd in Kopenhagen, door de jury beoordeeld als beste mondelinge presentatie bij de Technologists Sessions. De Marie Curie Medaille werd tijdens de laatste dag van het congres aan de heer Mijnheere uitgereikt. De officiële Award met daaraan verbonden een geldprijs van EUR 1.250, ter beschikking gesteld door Covidien (het vroegere Tyco Healthcare Mallinckrodt) is tijdens de Wetenschappelijke vergadering van



Uitreiking van de Marie Curie Medaille aan de heer Mijnheere tijdens het EANM-congres



De officiële Award is tijdens de Wetenschappelijke vergadering van de NVNG aan hem overhandigd

de NVNG op 9 november j.l. aan hem overhandigd. Voor dit tijdschrift heeft de heer Mijnheere een Nederlandse samenvatting geschreven.

Gebruik van Elektronische Persoonsdosimeters door verpleegkundigen bij jodiumtherapiepatiënten

Radiation Monitoring of Nursing Personnel for I-131 Treated Patients Using an Electronic Personal Dosimeter

E.P. Mijnheere, J.A. van Dalen, W.J.M. van den Broek, en W.J.G. Oyen
Afdeling Nucleaire Geneeskunde, UMC St Radboud, Nijmegen

Inleiding en doel van de studie

Patiënten die met een hoge dosis jodium-131 behandeld worden voor schildklieraandoeningen kunnen ioniserende straling uitzenden met een dosistempo van meer dan 20µSv/uur op één meter afstand. De Nederlandse wet verplicht de behandelaar om deze patiënten in een

afgeschermd ruimte te laten verblijven tot de straling is afgenomen tot de bovengenoemde grenswaarde. Aangezien het verplegend personeel hierbij aan hoge stralingsdoses blootgesteld kan worden, is het verplicht om de opgelopen dosis te meten en te registreren. Meestal worden hiertoe

thermo-luminescentie dosimeters (TLD-badges) gebruikt, die vierwekelijks uitgelezen worden. Nadeel hiervan is dat de opgelopen dosis tijdens een dienst niet direct gemeten kan worden en bij hogere doses (bijv. bij incidenten) hierop direct en adequaat gereageerd kan worden. Bij gebruik van een elektronische persoonsdosimeter (EPD) daarentegen kan direct het dosistempo afgelezen worden, en daarbij tevens de tijdens de dienst opgelopen dosis. Ook kan een alarmniveau ingesteld worden waarbij een waarschuwingssignaal gegeven wordt bij overschrijding hiervan zodat men zich hiervan bewust wordt en ernaar kan handelen. In deze studie laten we de resultaten van het gebruik van EPD's op de therapiekamers zien, en inventariseren de ervaringen van de verpleegkundigen met EPD's in vergelijking met de vroegere TLD's.



TLD



EPD

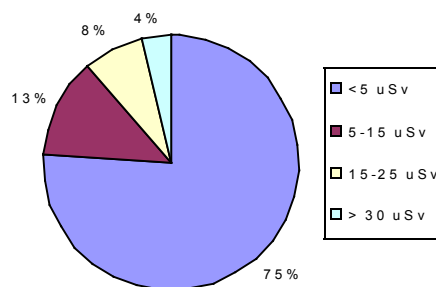
Methode

Gedurende een periode van 10 maanden (mei 2006 – februari 2007) werden 114 patiënten behandeld met jodium-131 voor zowel benigne als maligne schildklier-aandoeningen. De toegediende dosis varieerde van 629 tot 7400 MBq (gemiddeld 4551 MBq). Patiënten werden allen opgenomen (1 tot 17 dagen, gemiddeld 5 dagen) op een van de drie therapiekamers van de gecombineerde Endocrinologie/ Medische Oncologie/ Nucleaire Geneeskunde afdeling, waar 40 goed geïnstrueerde verpleegkundigen werkzaam zijn. Zij droegen bij het binnengaan van één van de therapiekamers altijd een EPD, en registreerden aan het begin en eind van hun 8-uurs dienst de begin- en eindwaarden. Het alarmniveau van de EPD stond ingesteld op 100 $\mu\text{Sv}/\text{uur}$. Resultaten werden maandelijks geïnventariseerd, bij incidenten of afwijkende waarden direct. Door middel van een rekenmodel gebaseerd op dosistempo na toediening, verblijfsduur van patiënt en gecorrigeerd voor schildklieruptake bij benigne aandoeningen, werd een schatting gemaakt van de totale dosis die opgelopen zou kunnen worden bij continu verblijf op 1 meter van de patiënt. Met behulp van een vragenlijst werden de gebruikerservaringen geïnventariseerd.

Resultaten

In driekwart van de 8-urige diensten werd minder dan 5 μSv stralingsdosis opgelopen. Slechts 4% leidde tot doses meer dan 30 μSv . De gemiddelde individueel opgelopen

stralingsdosis in 10 maanden bedroeg 116 μSv , met een spreiding van 6 tot 627 μSv . Voor alle verpleegkundigen blijft deze waarde dus onder de grens voor niet-radiologisch werkers (< 1 mSv per jaar). De totale dosis waar de verpleegkundigen aan blootgesteld hadden kunnen worden bedroeg volgens het rekenmodel 522 mSv, wat aangeeft dat er een potentieel hoog stralingsrisico was. De collectief werkelijk opgelopen dosis bedroeg echter slechts 4,6 mSv, minder dan 1 %. Het alarmsignaal maakte de verpleegkundige attent op een hoog dosistempo. Hierop werd meestal een stap achteruit gedaan, en waar mogelijk werden de handelingen bekort. Het gebruik van de EPD maakte de verpleegkundigen meer bewust van de stralende patiënt. Als nadeel werd de grootte van de EPD genoemd in vergelijking met de vroegere TLD.



Opgelopen dosis in 8-uurs dienst

Conclusies

Alhoewel de opgelopen dosis minder dan 1 % van de totale berekende dosis bedroeg, zijn patiënten bij schildkliertherapie met jodium-131 een potentieel stralingsrisico voor verpleegkundigen. Bij tijdrovende handelingen en incidenten (zoals urinelekkage, overgeven, etc.) kan de opgelopen dosis aanzienlijk oplopen. Het alarmsignaal van de EPD waarschuwt de verpleegkundige hierbij wanneer het dosistempo hoog is, zodat handelingen indien mogelijk beperkt kunnen worden, en de afstand tot de patiënt vergroot. Ook kan het tijdelijk niet-werken in de therapiekamers overwogen worden bij een reeds verhoogde opgelopen stralingsdosis. De EPD maakt de verpleegkundige meer bewust van de uitgezonden straling dan de vroegere TLD en is daarmee een beter instrument om te kunnen voldoen aan het ALARA principe. ☼

Positieve octreotidescintigrafie bij nasopharyngeal carcinoom

Dr. R.J. Bennink en Dr. J. Booij

Afdeling Nucleaire geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

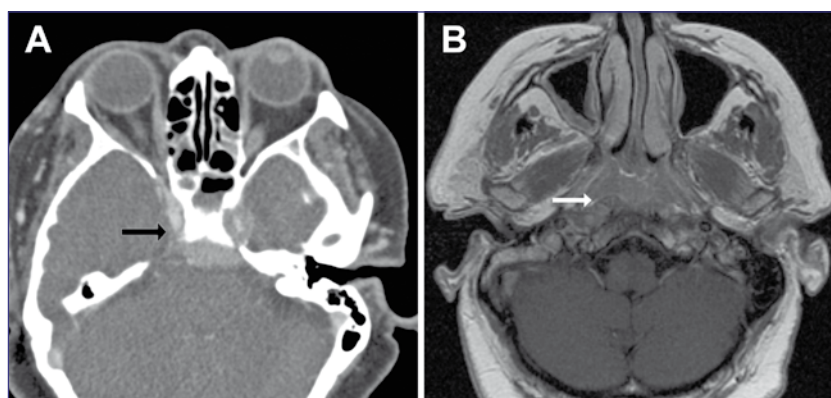
Een 60-jarige vrouw van Noord-Afrikaanse afkomst had recent ontstane klachten van diplopie. Anamnestic bleken er reeds langer bestaande klachten van chronische hoofdpijn. Bij klinisch onderzoek werd strabisme vastgesteld hetgeen veroorzaakt werd door een linkszijdige abducens oculomotore parese

cervicaal (Fig. 2; B. Omdat octreotidestapeling in de tumor van de schedelbasis wel verenigbaar is met een meningioom, maar een lymfkliermetastase hierbij niet waarschijnlijk is werd besloten tot transnasale biopsie van de laesie in de schedelbasis en naaldbiopsie van de cervicale lymfklier.

In beide laesies werd Epstein-Barr virus- geassocieerd

nasopharynxcarcinoom gevonden.

Het nasopharynx carcinoom is een zeldzame epitheliale tumor uitgaande van de nasopharynx mucosa. De aandoening komt relatief vaak voor in Zuid-China, Noord-Afrika en Alaska¹. Het nasopharynx carcinoom wordt vaak geassocieerd met het Epstein-Barr virus, hetgeen immunohistopathologisch aangetoond kan worden². Ook brengt het nasopharynx carcinoom verhoogd somatostatinerceptoren tot expressie³.



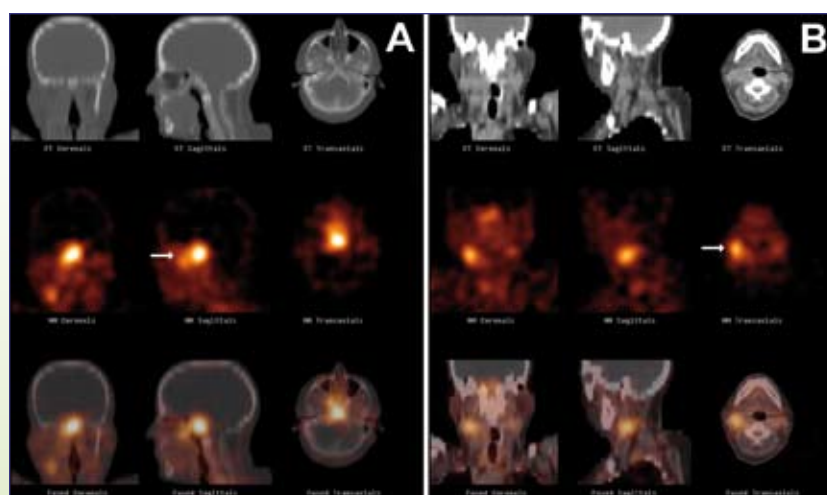
figuur 1 CT/MRI

Op de diagnostische CT werd een destructieve massa bij de schedelbasis ontdekt (Fig 1; A), met tumor uitbreiding in de rechter fossa pterygopalatina, invasie van de linker sinus cavernosus en botdestructie van de clivus. De beelden waren suggestief voor een metastase of een chordoom. Een meningioom werd in afwezigheid van hyperostose op CT minder waarschijnlijk geacht.

Op de MRI is de massa bij de schedelbasis eveneens zichtbaar (Fig. 1; B), met uitbreiding in de linker sinus cavernosus, groei rond de linker arteria carotis interna en perineurale uitbreiding in de rechter fossa pterygopalatina.

Deze beelden waren echter suggestief voor een meningioom.

Omdat meningiomen verhoogd somatostatine receptoren tot expressie brengen werd ter differentiatie een octreotidescintigrafie uitgevoerd. 24 uur na i.v. injectie van 200 MBq ¹¹¹In octreotide werd een SPECT-CT (GE infinia 2) van het hoofd gemaakt. Hierop is intense stapeling van octreotide zichtbaar ter hoogte van de bekende tumor ter hoogte van de schedelbasis (Fig. 2; A). Opmerkelijk is de pathologische octreotidestapeling in een lymfklier rechts



figuur 2 SPECT/CT

1. Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2005;365:2041-2051.
2. Shi W, Pataki I, McMillan C, et al. Molecular pathology parameters in human nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2002;94:1997-2006.
3. Loh KS, Waser B, Tan LK, et al. Somatostatin receptors in nasopharyngeal carcinoma. Virchows Arch. 2002;441:444-448.

Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

Dr. Jan Booij, nucleair geneeskundige

Dr. Hein J. Verberne, nucleair geneeskundige

Kora de Bruin, researchanaliste

Prof. dr. Berthe L.F. van Eck-Smit, nucleair geneeskundige

Geschiedenis

Eind 60-jaren van de vorige eeuw ontstond zowel in het Wilhelmina Gasthuis (in 1891 legde de toen 10-jarige prinses Wilhelmina de eerste steen van de nieuwbouw van het oorspronkelijke Buiten-Gasthuis, waarna de naamsverandering heeft plaatsgevonden) als in het Binnen Gasthuis een isotopenlab voor in-vivo onderzoek. Oorspronkelijk werd het onderzoek in beide in-vivo labs uitgevoerd door internisten (Reinders Folmer in het Binnen Gasthuis en van der Schoot in het Wilhelmina Gasthuis), en lag het accent op ¹³¹I therapieën bij schildklierandoeningen. Rond 1980 werden beide laboratoria organisatorisch samengevoegd. In 1981 werd het isotopenlab van het Binnen Gasthuis als eerste verplaatst naar het nieuw gebouwde Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam Zuid-Oost. Ongeveer 2 jaar later zou het in-vivo

isotopenlab van het Wilhelmina Gasthuis volgen. De afdeling Nucleaire Geneeskunde werd tot en met het congres van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) in 1990, dat toen plaatsvond in Amsterdam, geleid door Prof. dr Jan van der Schoot (de eerste hoogleraar Nucleaire Geneeskunde in Nederland). Na dit congres werd de afdeling geleid door Eric van Royen, die benoemd werd tot hoogleraar in 1995. Vanaf 1998 kwam de leiding van de afdeling in handen van Berthe van Eck (benoeming tot hoogleraar in 2002).

Heden

Thans werken op de afdeling Nucleaire Geneeskunde in het AMC 5 nucleair geneeskundigen (waarvan één met een gecombineerde aanstelling op de afdeling Radiologie), en zijn er 4 artsen werkzaam in opleiding tot Nucleair



Figuur 1. Medewerkers afdeling Nucleaire Geneeskunde AMC

Geneeskundige (AIOS; Figuur 1). Twee klinisch fysici (waarvan één met een zogenaamde 0-aanstelling) en één fysicus in opleiding tot klinisch fysicus waken over de kwaliteit van de gamma camera's en de beeldbewerkingen. Tevens is er een systeembeheerder en een stralinghygiënist in dienst. Acht medisch nucleair werkers voeren de routine en sommige experimentele onderzoeken uit. Daarnaast zijn er 2 hotlabmedewerkers en 1 part-time ziekenhuisapotheker verantwoordelijk voor het beheer en kwaliteitsbeleid van de radioactieve stoffen apotheek. De afdelingswerkzaamheden worden ondersteund door 2 doktersassistenten, 1 stafsecretaresse en 3 baliemedewerkers. Eén researchanaliste ondersteunt en voert voor een belangrijk deel het experimentele onderzoek uit (m.n. het dierexperimentele onderzoek) in samenwerking met een aantal onderzoekers (OIOs) en stafleden.

Zowel leden van de staf als enkele MNW's zijn nauw betrokken bij het werk van de NVNG en de MBRT. Zij zijn in het verleden en ook in het heden intensief betrokken geweest bij het werk van het bestuur, verschillende commissies en het cursorisch onderwijs.

De afdeling beschikt over 1 twaalf-kops gammacamera voor hersenonderzoek, 1 drie-kops gammacamera voor hartonderzoek, 2 twee-kops gammacamera's (waarvan een SPECT-CT systeem), 1 een-kops gammacamera, en 1 botmineraaldichtheidsmeter. In oktober 2007 is de nieuwbouw opgeleverd waarin een PET-CT systeem geplaatst is (Figuur 2). Het uitvoeren en verslaan van de FDG PET scans gebeurt in samenwerking met een 3-tal radiologen. Twee van hen worden ook getraind in het zelfstandig uitvoeren en beoordelen van PET-scans. Alle nucleair geneeskundigen zullen in de loop van de komende jaren een training volgen voor het zelfstandig beoordelen van CT-scans in het kader van multi-modality beeldvorming. Als voorloper hiervan is een van de nucleair geneeskundigen 2 dagen per week werkzaam op de afdeling radiologie. Op jaarbasis worden op onze afdeling ongeveer 12.000 verrichtingen gedaan, waarbij een belangrijk deel van de verrichtingen wordt uitgevoerd ten behoeve van patiënten uit het Flevo ziekenhuis (Almere) en het Zuiderzee ziekenhuis (Lelystad).

De afdeling beschikt nog niet over een eigen cyclotron waardoor de PET tracers worden aangekocht en tweemaal daags worden aangeleverd door een commerciële firma. De afdeling is geheel gedigitaliseerd en beschikt over spraakherkenning voor de verslaglegging. Ook beschikt de afdeling over een aantal opnamekamers voor hoge dosis radionuclide therapieën. Hier vinden de klinische ¹³¹I-therapieën plaats en worden, hoofdzakelijk bij kinderen met neuroblastoom, MIBG therapieën uitgevoerd. Het wetenschappelijk onderzoek op de afdeling concentreert zich op hersenonderzoek (m.n. neurodegeneratieve ziekten, toxiciteit van XTC en verslaving), hartonderzoek (m.n. cardiale sympatische activiteit m.b.v. MIBG scintigrafie en oorzaken van rechter ventrikel falen), oncologie (m.n. MIBG therapieën en slokdarmcarcinoom), en gastroenterologisch onderzoek

(m.n. motiliteitsstoornissen en kwantitatieve functiebepaling van de lever).

Binnen het dierexperimenteel laboratorium heeft de afdeling de beschikking over een C-lab met een zelf ontwikkelde pinhole SPECT-camera voor experimenteel onderzoek bij kleine dieren.



Figuur 2. Recent opgeleverde nieuwbouw waarin de PET/CT geplaatst is. Het betreft een uitbouw van het AMC. Binnen hetzelfde gebouw staat ook een 3-T MRI.

Toekomst

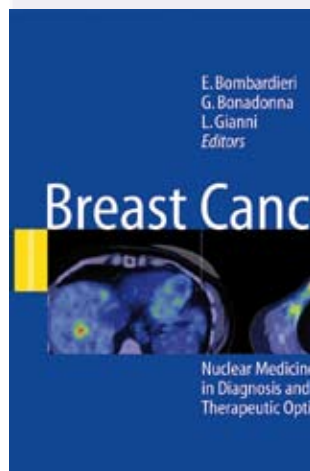
Voor de verdere ontwikkeling van het wetenschappelijk onderzoek, vooral ten bate van receptor imaging, zal het van belang zijn dat de afdeling op termijn beschikt over een eigen cyclotron, zodat het gebruik van zeer kort levende radionucliden mogelijk wordt. In de nieuwbouw, waarin de PET/CT thans gestationeerd is (Figuur 2), is hier al ruimte voor gereserveerd. Door de komst van de PET/CT is het nog wenselijker geworden om gefuseerde beelden te tonen bij besprekingen in het ziekenhuis. Inmiddels is er een aantal initiatieven genomen om in de toekomst de opslag, beschikbaarheid en weergave van geïntegreerde beelden te verbeteren. Tenslotte zal door de snelle opmars van multi-modality imaging middels (S)PE(CT)/CT onderzoeken de samenwerking met de afdeling Radiologie geïntensiveerd worden.

Breast Cancer

Nuclear Medicine in Diagnosis and Therapeutic Options.

Met bijdragen van onder anderen E. Bombardieri, G. Bonadonna en L. Gianni (Eds.). Springer, 2008. Hardcover; 299 p. 156 illus., 56 in color. ISBN 978-3-540-36780-2

Recent is het boek Breast cancer, nuclear medicine in diagnosis and therapeutic options onder regie van E. Bombardieri, G. Bonadonna en L. Gianni verschenen bij uitgeverij Springer. In dit boek wordt ter oriëntatie in grote lijnen de histologische classificatie, biomarkers, behandeling en niet-nucleaire beeldvorming van borstkanker beschreven. In detail wordt ingegaan op de rol van nucleaire geneeskunde bij diagnostiek en behandeling van borstkanker. Dit kan grofweg worden verdeeld in 3 groepen. Ten eerste de beeldvorming van axillaire lymfkliermetastasen. Hierbij wordt naast de schildwachtprocedure ook uitgebreid aandacht besteed aan de in praktijk weinig gebruikte SPECT- en pinhole-SPECT-opnamen van de axilla met ^{99m}Tc-tetrofosmin/MIBI en de waarde van ¹⁸F-FDG-PET voor de diagnose van axillaire lymfkliermetastasen. Interessant hierbij is het gebruik van dedicated camera's voor de axilla en de borst, waarbij een betere sensitiviteit wordt verkregen dan met de standaard camera's. Ten tweede wordt kort ingegaan op de rol van verschillende PET tracers bij de diagnose van borstkanker, en de waarde van ¹⁸F-FDG-PET voor zowel de initiële stadiëring als het beoordelen van de respons op therapie. Het derde thema is de rol van skeletscintigrafie bij de detectie van skeletmetastasen van mammacarcinoom en de behandeling



van deze metastasen met botzoekende isotopen. De meeste hoofdstukken zijn geschreven door Italiaanse auteurs, maar er zijn ook uitstekende Nederlandse bijdragen van Nanda Krak (VU Medisch Centrum Amsterdam) over respons monitoring van chemotherapie bij locally advanced borstkanker en van Marnix Lam (UMC Utrecht) over behandeling van skeletmetastasen van borstkanker met Rhenium-186-HEDP. Het boek is mooi

geïllustreerd en biedt goede overzichten van de beschikbare literatuur. De indeling in maar liefst 22 hoofdstukken is niet altijd even logisch en sommige thema's lijken onnodig verdeeld over meerdere hoofdstukken. Daardoor is er sprake van aanzienlijke overlap tussen de hoofdstukken. Verder worden er veel afkortingen gebruikt, die niet altijd even duidelijk zijn, waardoor je vaak moet terugbladeren. Het boek is met name geschikt voor mensen die in detail geïnteresseerd zijn in de nucleaire beeldvorming bij mammacarcinoom, mijns inziens met name voor nucleair geneeskundigen (in opleiding) of onderzoekers op dit gebied. Voor mensen die uitsluitend klinisch geïnteresseerd zijn, zijn slechts enkele hoofdstukken relevant. Kortom, een mooi geïllustreerd boek met uitgebreide informatie over nucleaire beeldvorming bij mammacarcinoom, geschikt voor mensen met specifieke belangstelling voor dit thema.

Dr. Marcel Janssen, UMCN St Radboud 

In Memoriam Dr. W.B. van der Pompe

Dr. Willem van der Pompe, in 1979 mede-oprichter van het Nucleair Geneeskundig Bulletin (NGB), is 31 januari j.l. op 61-jarige leeftijd overleden. Willem gaf vijf jaren leiding aan de redactie van het NGB, waarvan hij 11 jaargangen lang deel uitmaakte. Willem was niet alleen de man van de grote lijnen, maar wist ook altijd een effectieve uitvoering zeker te stellen. En dat in een tijd van Typ-Ex, schaar, plakband en rasterfotografie. Zorgen om kopij, probleempjes met de drukker werden opgelost met een brede lach, een charmant gebaar, één telefoontje, een minzaam beroep op redelijkheid. De schaarse situaties die een steviger aanpak vergden, herkende hij feilloos. Willem nam afscheid van de nucleaire geneeskunde toen hij de kans kreeg om zijn grote bestuurlijke talent gestalte te geven, als directeur van het Franciscus Ziekenhuis in Roosendaal. Juist vorig jaar had hij deze functie neergelegd. Betrokkenheid bij de mensen om hem heen stond altijd voorop. Voor zijn maatschappelijke verdiensten is hij in 2007 benoemd tot Ridder in de Orde van Oranje Nassau. Wij hebben een bijzonder aimabele collega, een krachtige bestuurder en een heel goede vriend verloren. Wie niet van Willem hield, heeft hem niet gekend. Het medeleven van de honderden vrienden en collega's op de afscheidsbijeenkomst moge Wilma en de kinderen enige steun geven bij het verwerken van hun immense verdriet.

Dr. J.W. van Isselt





Bureau NVNG

Secretariaat: Locatie B42,
Postbus 8213,
3503 RE Utrecht
Telefoon: (030) 291 99 39
Fax: (030) 291 99 58
Email: info@nvng.nl

Nieuwe leden

Ir. J.A.C. van Osch
Werkadres:
Isala Klinieken, locatie Sophia
Afdeling Klinische Fysica
Dokter van Heesweg 2
8000 GK ZWOLLE
Telefoon: 038-4247310
E-mail: j.a.c.van.osch@isala.nl

Ir. C.H.L. Peters
Werkadres:
Amphia Ziekenhuis
Afdeling Klinische Fysica
Postbus 90158
4800 RK BREDA
Telefoon: 076-5952167
E-mail: cpeters@amphia.nl

Drs. R.E.L. Hezemans
Werkadres:
Sint Antonius Ziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 2500
3430 EM NIEUWEGEIN
Telefoon: 030-6099111
E-mail: r.hezemans@antonius.net

Dr. E.W. van Tilburg
Werkadres:
Erasmus MC
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
's Gravendijkwal 230
3015 CE ROTTERDAM
Telefoon: 010- 7035302
E-mail: e.vantilburg@erasmusmc.nl

Adreswijzigingen

Dr. C.D.L. Bavelaar-Croon
Nieuw werkadres:
Ziekenhuis Gelderse Vallei
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Willy Brandtlaan 10
6716 RP EDE
Telefoon: 0318-435998
E-mail: bavelaarc@zgv.nl

Drs. M. Dal
Nieuw werkadres:
Martini Ziekenhuis
Van Swietenplein 1
9728 NT GRONINGEN
Telefoon: 050-5245245
E-mail: M.Dal@mzh.nl

Dr. J.A. van Dalen
Nieuw werkadres:
Medisch Spectrum Twente
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 50000
7500 KA ENSCHEDE
Telefoon: 053-4873321
E-mail: J.vanDalen@ziekenhuis-mst.nl

Dr. T.T.H. Phan
Nieuw werkadres:
Sint Lucas Ziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 30000
9670 RA WINSCHOTEN
Telefoon: 0597-459271
E-mail: T.Tan-Phan@stlucas.nl

Drs. A. Glaudemans
Nieuw werkadres:
UMC Groningen
Afdeling Nucleaire Geneeskunde &
Moleculaire Beelvorming
Postbus 30001
9700 RB GRONINGEN

Dr. P.W.L. Thimister
Nieuw werkadres:
VieCuri Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Postbus 1926
5900 BX VENLO
Telefoon: 077-3205360
E-mail: pthimister@viecuri.nl

Beëindiging lidmaatschap per 1 januari 2008.

Dr. A.H.J. Gijzen, Voerendaal
Drs. H.W. Julius, Putten
Drs. R.J.M.G. Vintges, Vlaardingen
Dr. C.D. Voorhorst, Utrecht



Nederlandse Vereniging Medische Beeldvorming en Radiotherapie (NVMBR)

Catharijnesingel 73
3511 GM Utrecht
Telefoon: +31(0)30-2318842
Fax: +31(0)30-2321362
E-mail: info@nvmbnr.nl
Internet: www.nvmbnr.nl

Hoofdbestuur

Dagelijks hoofdbestuur:
Fred Felderhof, voorzitter
Dirk Prins, penningmeester
Wim Dankart, vice-voorzitter en
secretaris

Overige leden:

Marijke Eijkemans, voorzitter sectie
Echografie
Iris v.d. Heuvel, voorzitter sectie
Nucleaire geneeskunde
Cocky Heemskerk, voorzitter sectie
Radiologie
Guus Veenendaal, voorzitter sectie
Radiotherapie
John Coret, voorzitter Regioraad

Nascholing

17 en 18 april 2008 -
NVMBR Jaarcongres,
Congrescentrum Orpheun, Apeldoorn

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-484 , nr. 1, maart 2008

Uitgever



KLOOSTERHOF

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

Hoofredacteur

mw. dr. L.F. de Geus-Oei
E redactie@sbng.nl

Redactie

dr. R. Boellaard
mw. drs. F. Celik
dr. E. v.d. Garde
J. van den Hurck
dr. J. Roland
mw. dr. ir. L.J.M. Rijks
dr. R.H.A.J. Slart
dr. H. Stevens
J. de Swart
mw. J. Tjoa
dr. P. van Urk
drs. F.A. van der Weel

Redactieraad

Prof. dr. F.J. Beekman
Prof. dr. O.C. Boerman
Prof. dr. Comans
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
Prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
Prof. dr. ir. M. Hendriks-de Jong
Prof. dr. O.S. Hoekstra
Prof. dr. E.P. Krenning
Prof. dr. A.A. Lammertsma
Prof. dr. L. Mortelmans
Prof. dr. W.J.G. Oyen
Prof. dr. A.M.J. Paans
Prof. dr. G.J.J. Teule
Dr. R.A. Váldes Olmos

Bureau redactie

ir. Loes Helwegen
T 0475 59 71 52
E redactie@sbng.nl
E loes@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Eric Vullers
T 0475 59 71 51
F 0475 59 71 53

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
E marie-josé@kloosterhof.nl

Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen geldt een abonnementsprijs van € 45,00 per jaar; studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW en verzendkosten). Opgave en informatie over abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51.

Verschijningsdata, jaargang 30

Nummer 1 28 maart 2008
Nnummer 2 27 juni 2008
Nnummer 3 26 september 2008
Nnummer 4 19 december 2008

Aanleveren kopij, jaargang 30

Nnummer 2 2 april 2008
Nnummer 3 2 juli 2008
Nnummer 4 1 oktober 2008

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2, der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-7-1974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

Cursus- en Congresagenda

2008

3rd Annual Symposium on PET/CT and Molecular Imaging. Las Vegas, Nevada, Feb 28 - Mar 1, 2008 Info: kmarsh@stanford.edu

International Symposium « Nuclear Medicine Tomorrow », Nantes, France March 30, 2008 - April 02, 2008. Info: <http://www.b-c-a.fr/>

Symposium about Cardiac Imaging. Affligem, België, April 12, 2008. Info: pieter.de.bondt@gmail.com

ESRR'08 - the 14th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, Skopje, Macedonia. April 24 - 27, 2008, Info: info@eanm.org

ANZSNM 2008, 38th Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine, Conrad Jupiters, Gold Coast, Australia, Mei 01 - 06, 2008
Info: <http://www.anzsnm2008.com/>

Sixth international congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine. Locatie: Grand Hotel Adriatic, Opatija, Croatia. Mei 09-12. Info: http://public.carnet.hr/nuclmedzg-rebro/CSNM_CONGRESS_2008/cong_index.htm

36th Annual Meeting of the British Nuclear Medicine Society (BNMS), Edinburgh International Conference Centre, Edinburgh, United Kingdom, May 12 - 14, 2008
Info: <http://www.bnms.org.uk/>

Clinical Nuclear Medicine / PET. Boston Marriott Long Wharf, MA. Brigham and Women's Hospital, Department of Radiology, Joint Program in Nuclear Medicine. 13-16 Mei 2008. Info: <https://cme.med.harvard.edu/>

6th European Symposium on Paediatric Nuclear Medicine. Locatie: Park Hotel San Jorge, Girona, Spain, 22-25 Mei 2008 Info: <http://6esopnm.thesaurus.net>

XI Turku PET Symposium. Mei 24 - 27, 2008, Turku, Finland Info: <http://congress.utu.fi/turkupet2008/>

SNM 55th Annual Meeting. New Orleans, Louisiana, 14 juni - 18 juni 2008
Info: www.snm.org

World Molecular Imaging Congress 2008. Nice, France, 10-13 september 2008. Info: www.wmicmeeting.org

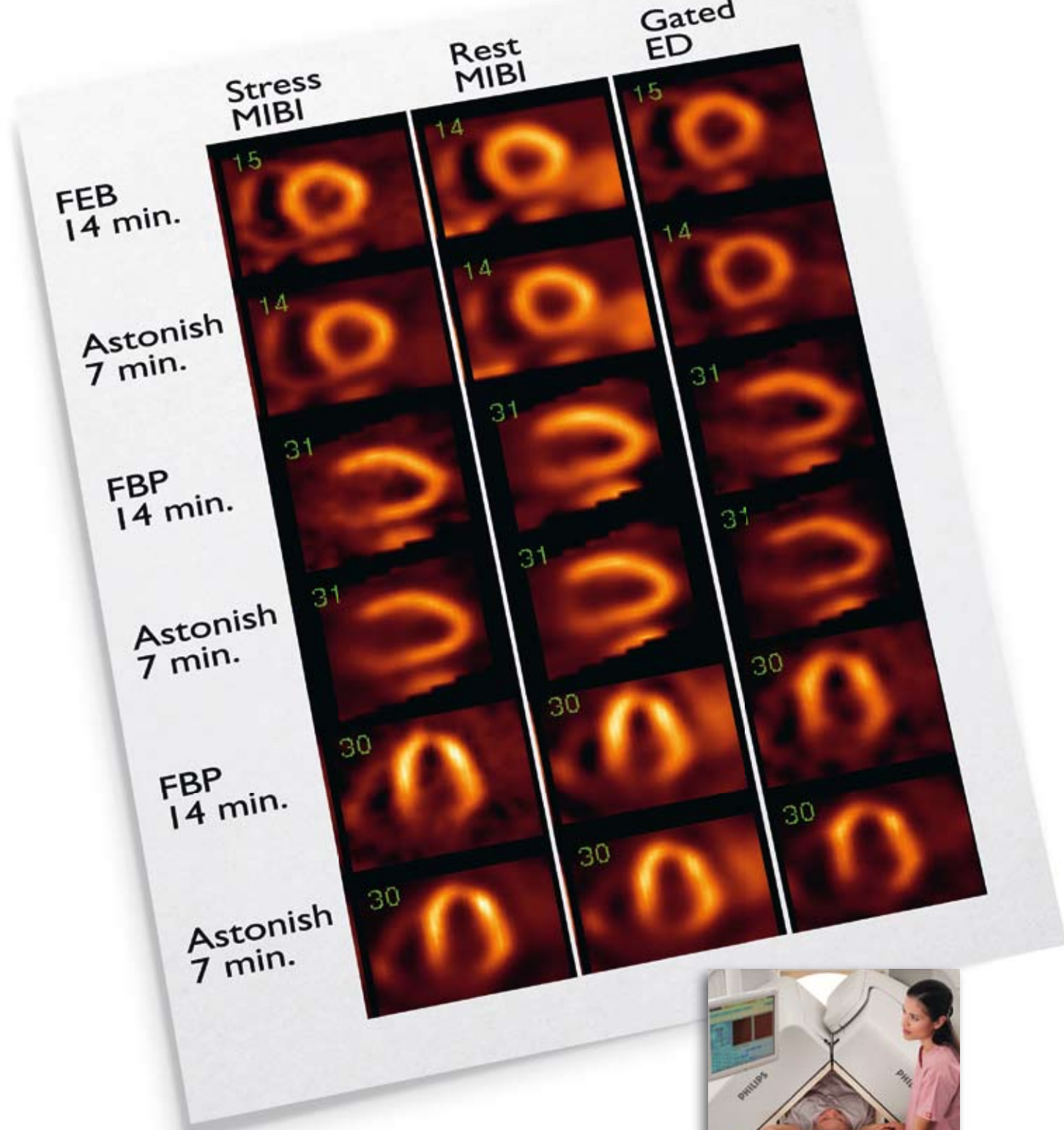
EANM'08 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 11 - 15, 2008
Munich, Germany. Info: www.eanm.org

12th International Congress of the International Radiation Protection Association. Convention Center in Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. October 19 - 24, 2008. Info: <http://www.irpa12.org.ar/>

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijziging in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats worden doorgegeven. Adreswijziging moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden door gegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen voor het door geven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de penningmeester van de Stg. ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde gemeld worden: SBNG, tav. Penningmeester | Nieuwe Parklaan 112 | 2587 BW Den Haag of per E-mail: penningmeester@sbng.nl

Met vriendelijke groet, Koos Blokland



Simplicity is scanning your cardiac patient at twice the speed with a Philips Gamma camera

PHILIPS
sense and simplicity

Where dementia symptoms blend in



A diagnosis that stands out

DaTSCAN, helping you make a more accurate differential diagnosis between probable dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease.

New indication



GE imagination at work

DaTSCAN™
IOFLUPANE (¹²³I)

INFORMATIE VOOR HET VOORSCHRIJVEN VAN DaTSCAN™ ioflupaan (¹²³I)
Raadpleeg voordat u dit geneesmiddel voorschrijft de volledige samenvatting van de productkenmerken. De indicaties en goedkeuringen kunnen per land verschillen. Aanvullende informatie is op verzoek verkrijgbaar. **PRESENTATIE** Flacons met 185 MBq of 370 MBq ioflupaan (¹²³I) op referentietijdstip. **INDICATIES** Het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum. i) Bij patiënten met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie (MSA) en progressieve supranucleaire palsy (PSP). Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. ii) Als hulpmiddel bij het differentiëren van waarschijnlijke dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING** DaTSCAN is een oplossing voor intraveneuze injectie met 5% ethanol en dient onverdund toegepast te worden. De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 - 185 MBq. Gebruik het middel niet buiten dit gebied. Voorafgaand aan de injectie en na afloop dient de schildklier op een adequate wijze te worden geblokkeerd. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur

na de DaTSCAN injectie. DaTSCAN wordt niet aanbevolen voor toepassing bij kinderen of adolescenten. Voor gebruik bij patiënten die zijn doorverwezen door specialisten die ervaring hebben met de behandeling van bewegingsstoornissen en/of dementie. **CONTRA-INDICATIES** Zwangerschap en overgevoeligheid voor jodium of één van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN** Radioactieve geneesmiddelen mogen alleen worden gebruikt door gekwalificeerde personen met de toepasselijke goedkeuring van de regering en dienen te worden bereid met behulp van aseptische en radiodiagnostische voorzorgsmaatregelen. DaTSCAN wordt niet aanbevolen voor patiënten met en matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. **INTERACTIES** Houd rekening met de huidige medicatie. Geneesmiddelen die binden aan de dopamine transporter kunnen de diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, benztropine, bupropion, cocaine, mazindol, methylfenidaat, fentermine en sertraline. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantadine, trihexyfenidyl, budipine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol en selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de postsynaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. **ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING** Gecontra-indiceerd bij zwangerschap. Er dient altijd navraag te worden gedaan naar een

eventuele zwangerschap bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Van een vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is. Indien toediening noodzakelijk is bij een vrouw die borstvoeding geeft, dient het geven van borstvoeding worden onderbroken en worden vervangen door flesvoeding. **BIJWERKINGEN** Er zijn geen ernstige nadelige reacties gemeld. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn, duizeligheid, verhoogde eetlust en jeuk. Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. De dosis moet daarom zo laag mogelijk worden gehouden. Zeer zelden werd hevige pijn op de injectieplaats gemeld na toediening in kleinere aderen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis als gevolg van de toediening van 185 MBq is 4,35 mSv. **OVERDOSERING** In geval van overdosering moet worden aangeraden vaak te urineren en te defeceren. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, HP7 9NA, Verenigd Koninkrijk. **INDELING VOOR DE AFLEVERING** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 en EU/1/00/135/002. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 14 november 2006.

TIJDSCHRIFT VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE

Het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is een Nederlandstalig kwartaalblad dat wordt verspreid onder de leden van de aangesloten beroepsverenigingen in Nederland en België en onder belangstellenden die zich als abonnee hebben aangemeld. Doelstelling van het Tijdschrift is het bevorderen van de nucleaire geneeskunde in het algemeen en van publicaties van- en discussie tussen beroepsbeoefenaren in het bijzonder.

Om deze doelstelling te verwezenlijken publiceert het Tijdschrift ingezonden wetenschappelijke originele artikelen, review artikelen, afstudeer- en promotieonderzoeken, inaugurele redes, boekbesprekingen, casusbesprekingen, congres- en symposiumaankondigingen, mededelingen vanuit de verenigingen en wat verder relevant wordt bevonden. Daarnaast bevat het tijdschrift een rubriek "Dienst in de kijker", waarbij iedere keer op een andere afdeling een kijkje achter de schermen genomen wordt, en een rubriek "Forum", het discussiepodium waar reacties van lezers op geplaatst kunnen worden op actuele en/of controversiële onderwerpen. Inzendingen worden beoordeeld door de redactie. Indien er geen spontane inzendingen voor deze rubriek zijn, dan worden personen actief benaderd hun mening over een bepaald onderwerp te geven. Wetenschappelijke artikelen worden onderworpen aan peer review en worden geaccrediteerd. Medisch-nucleair werkers, in-service-leerlingen en studenten MBRT worden door de redactie van het tijdschrift nadrukkelijk aangemoedigd om bij te dragen aan de inhoud van het Tijdschrift. Om een zekere gelijkvormigheid te creëren en om het beoordelen van de inzendingen te vergemakkelijken zijn richtlijnen opgesteld. Deze richtlijnen voor achtereenvolgens de opbouw, de vormgeving en de inzending staan hieronder vermeld.

De redactie van het tijdschrift bestaat uit een gemêleerde groep waarin alle disciplines vertegenwoordigd zijn, werkzaam zowel in Nederland als België, academisch en perifeer. De redactie wordt ondersteund door de bureauredactie en laat zich adviseren door de redactieraad. In deze redactieraad zijn een aantal hoogleraren vanuit verschillende disciplines (Nucleair Geneeskundigen, Chemici, Fysici én een Biologe) gevraagd zitting te nemen. Zij zullen de redactie ondersteunen in hun visieontwikkeling. Omdat zij verschillende aandachtsgebieden hebben, kunnen zij de redactie alert maken op belangrijke ontwikkelingen en aangelegenheden die binnen een specifieke kennisveld spelen. Van hun expertise en/of hun netwerk wordt tevens gebruikt gemaakt bij het peer-review proces.

Hoofredacteur:

mw. dr. L.F. de Geus-Oei
e-mail: redactie@sbng.nl

prof. dr. A.M.J. Paans
prof. dr. G.J.J. Teule
prof. dr. F.J. Beekman

Redactie:

dr. R. Boellaard
mw. drs. F. Celik
dr. E.M.W. van de Garde
J. van den Hurck
dr. J. Roland
mw. dr. ir. L.J.M. Rijks
dr. R.H.J.A. Slart
dr. H. Stevens
J. de Swart
Mw. J. Tjoa
dr. P. van Urk
drs. F.A. van der Weel

Bureauredactie

mw. ir. L. Helwegen
tel: 0475 597152
e-mail: redactie@sbng.nl
e-mail: loes@kloosterhof.nl

Uitgever

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Napoleonweg 128a
6086 AJ Neer
tel: 0475 597151
fax: 0475 597153
e-mail: info@kloosterhof.nl
internet: www.kloosterhof.nl

Redactieraad:

prof. dr. O.C. Boerman
prof. dr. E.F.I. Comans
prof. dr. A.A.M.S. van Dongen
prof. dr. R.A.J.O. Dierckx
prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof. dr. ir. M. Hendriks-de Jong
prof. dr. O.S. Hoekstra
prof. dr. E.P. Krenning
prof. dr. A.A. Lammertsma
prof. dr. L. Mortelmans
prof. dr. W.J.G. Oyen
dr. R.A. Váldes Olmos

Advertentie-exploitatie

E. Vullers
tel: 0475 597151
fax: 0475 597153

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving

Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen geldt een abonnementsprijs van

TIJDSCHRIFT VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE

€ 45,00 per jaar; studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW en verzendkosten). Opgave en informatie over abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, tel: 0475 59 71 51.

Adreswijzigingen

Adreswijziging moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschriftadresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten rechtstreeks aan de penningmeester van de Stichting ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde gemeld worden: SBNG

tav. Koos Blokland, penningmeester SBNG
Nieuwe Parklaan 112
2587 BW Den Haag
e-mail: penningmeester@sbng.nl

Verschijningsdata

Nummer 1 in maart
Nummer 2 in juni
Nummer 3 in september
Nummer 4 in december

Aanleveren kopij

Nummer 1 voor 1 januari
Nummer 2 voor 1 april
Nummer 3 voor 1 juli
Nummer 4 voor 1 oktober

Richtlijnen voor inzenden van kopij aan het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde.

In deze richtlijn wordt bijzondere aandacht gegeven aan de (structurele) opbouw, de typografische verzorging en de wijze van aanleveren en beoordeling.

De redactiecommissie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde aanvaardt ter beoordeling kopij geschreven in de Nederlandse of in de Engelse (Brits) taal. Het Tijdschrift onderscheidt de volgende categorieën artikelen: oorspronkelijk artikel, review artikel, commentaar, (samenvatting) richtlijn, casus bespreking, inaugurele rede, promotie, boekbespreking, bijdrage aan de rubriek "forum" en aan de rubriek "dienst in de kijker", wetenschappelijk abstract (bijdragen aan de wetenschappelijke vergaderingen van de NVNG), verslag of aankondiging van symposium. In onderstaande tabel staat per categorie als richtlijn het maximaal aantal woorden/figuren/tabellen. Voor de overige categorieën wordt het aantal woorden en figuren/tabellen in onderling overleg vastgesteld.

Opbouw oorspronkelijk artikel/ wetenschappelijk abstract

Een oorspronkelijk artikel/ wetenschappelijk abstract dient gestructureerd te zijn. Dit betekent dat de hierna opgesomde elementen dienen te worden opgenomen.

Titel en auteurs

Een goede titel is relevant, eenduidig, en niet te lang. Gebruik in de titel geen afkortingen. Vermeld de auteursnamen (titulatuur, initialen, familienaam), en scheid auteurs door komma's. Vermeld van de auteurs hiernaast de vestigingsplaats(en) van het ziekenhuis of laboratorium.

Samenvatting

Het eigenlijke artikel wordt vooraf gegaan door een samenvatting. Deze mag niet meer dan 250 woorden bevatten. Bij een artikel in de Nederlandse taal dient tevens een Engelse samenvatting aanwezig te zijn ten behoeve van opname in internationale registers.

Inleiding

In de inleiding worden de probleemstelling en/of het doel van het onderzoek weergegeven.

Methoden

Geef een beknopte, relevante beschrijving van de

Categorie	Maximum aantal woorden	Figuren en tabellen	Gestructureerd	Engelse samenvatting	Foto van auteur
Oorspronkelijk artikel	3000	5	✓	✓	✓
Review artikel	5000	10		✓	✓
Commentaar	1500	3			
Casus bespreking	1500	3		✓	
Inaugurele rede	5000	10			✓
Promotie	1500	2			✓
Boekbespreking	500	-			
Forum	800	-			
Dienst in de kijker	1500	3			
Wetenschappelijk abstract	250	-	✓		

TIJDSCHRIFT VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE

patiëntengroep en de toegepaste methodieken. Patiënten en patiëntengegevens mogen niet tot de persoon herleidbaar weergegeven worden zonder diens toestemming. Namen en vestigingsplaatsen van leveranciers dienen uitsluitend weergegeven te worden waar deze van wezenlijke betekenis zijn. Namen van statische toetsen worden altijd weergegeven.

Resultaten

Bij de beschrijving van de resultaten is toevoeging van grafieken of tabellen toegestaan, maar niet als deze louter een duplicatie zijn van de tekst. Bij vermelding van gemiddelden geeft u eenmalig weer of daarbij sprake is van bijvoorbeeld gem. $\pm$ SEM, gem. $\pm$ 2SD, of anderszins (in afkorting).

Discussie/conclusies

Geef een bondige bespreking van de onderzoeksresultaten en eventuele conclusies en/of aanbevelingen.

Typografische verzorging

Algemeen

Neem voor de typografische verzorging de volgende richtlijnen in acht:

- Gebruik regelafstand 1,5, marges links en rechts 4 cm, marges boven en onder 2,5 cm.
- Nummer de bladzijden rechtsboven, doorlopend.
- Gebruik één lettertype, bij voorkeur de Times New Roman 12 punt; vul de tekst niet uit.
- Lever het artikel als platte tekst aan. Uitzonderingen hierop zijn opsommingen, lijsten en tabellen, waarbij u het betreffende opmaakprofiel van Word dient te gebruiken. Gebruik geen automatische (eind) nootnummering en geen voetnoten (behalve bij tabellen).
- Gebruik in de tekst geen onderstrepingen, en vet alleen bij koppen; maak spaarzaam gebruik van cursief.
- Plaats tabellen, figuren en afbeeldingen aan het eind van het artikel
- Hanteer bij auteurvermelding: titelatuur, initialen, familienaam

Houd als volgorde aan: titel (+ ondertitel), auteurs, gegevens over auteurs, samenvatting (Nederlands), tekst van het manuscript, een eventuele dankbetuiging, financiering, literatuurlijst, abstract (Engels) en ten slotte de tabellen, figuren en afbeeldingen.

Afkortingen en meeteenheden

Afkortingen zijn slechts toelaatbaar als het standaardafkortingen betreft. Gebruik géén afkortingen in de titel, in de samenvatting of in de kopjes van alinea's. De eerste keer dat een afkorting in de tekst wordt toegepast, moet deze worden voorafgegaan door de voluit geschreven term.

Alle metingen worden uitgedrukt in het metrische systeem volgens het internationale systeem van meeteenheden (SI-eenheden). Deze SI-eenheden kunnen op de gebruikelijke

wijze worden afgekort (MBq, s, g, mg, °C).

Schrijfwijze van elementen, isotopen en radiofarmaca

Voor de schrijfwijze worden door het Tijdschrift vaste conventies gehanteerd, waarvan hieronder enkele voorbeelden volgen. Het consequent hanteren van deze conventies door auteurs geldt als criterium voor acceptatie. Voorbeelden van notaties: ^{99m}Tc ; $^{99m}\text{Tc-TcO}_4$; ^{123}I , enzovoort.

Literatuurverwijzingen

Verwijzingen naar de literatuur moeten in de tekst worden aangegeven met een doorlopende nummering, in volgorde van eerste voorkomen in de tekst (de eerste verwijzing met een 1, de tweede met een 2, enzovoort).

Literatuurlijst

Richt de literatuurlijst in conform de Vancouver-stijl (1): geef elke referentie een nieuwe regel: nummer; namen en voorletters van alle auteurs (indien meer dan 6: alleen de eerste 6 vermelden gevolgd door "et al."). Volledige titel van de publicatie. Naam van het tijdschrift in de standaardafkorting volgens PubMed, gevolgd door een punt. Jaartal; deelnummer; eerste en laatste bladzijnummer zonder spaties.

Voorbeeld: de Geus-oei LF, van Laarhoven HW, Visser EP, Hermesen R, van Hoorn BA, Kamm YJ et al. Chemotherapy response evaluation with FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19:348-52

Tabellen

Lever iedere tabel aan op een apart vel. Zet op dit vel behalve het nummer van de betreffende tabel ook het bijschrift (legenda). Gebruik ook voor tabellen een dubbele regelafstand.

Illustraties

Lever iedere figuur aan in een apart bestand. Verwijzingen naar figuren moeten in de tekst worden aangegeven. Het bijschrift (legenda) van de figuur kan in de tekst worden opgenomen. De volgende digitale formaten, met als minimale resolutie 300dpi, worden als geschikt beschouwd: TIFF, PICT, JPEG, EPS.

Insturen van kopij

Zend uw elektronische versie naar het redactiesecretariaat: redactie@sbnq.nl. Papieren versies zijn niet gewenst.

Stuur met het manuscript een elektronische aanbiedingsbrief mee en vermeld hierin:

- informatie over eerdere of herhaalde publicatie, of aanbieding aan een ander medium van hetzelfde manuscript;
- een verklaring dat de studie voldoet aan de principes van de declaratie van Helsinki (2);
- een verklaring over financiële of anderszins betrekkingen van alle auteurs, die tot tegengestelde belangen zouden kunnen leiden.

TIJDSCHRIFT VOOR N U L E A I R E G E N E E S K U N D E

- een verklaring dat het manuscript is gelezen en goedgekeurd door alle auteurs;
- naam, adres, telefoon-, faxnummer en e-mailadres van de auteur die verantwoordelijk is voor correspondentie en overleg. Vermeld ook het adres waar de drukproef naar toegestuurd moet worden.

Zorg voor kopieën van verklaringen waarin toestemming wordt gegeven om eerder gepubliceerd materiaal te reproduceren, om illustraties te gebruiken of om vertrouwelijke persoonlijke informatie van herkenbare personen te vermelden, of om personen te noemen wegens hun bijdragen.

Na de aanbieding

Ingezonden manuscripten worden beoordeeld door de redactiecommissie, die zich daarbij kan laten bijstaan door een – anonieme – adviseur. Bij oorspronkelijke artikelen vindt na initiële beoordeling door de redactiecommissie, altijd een peer-review proces plaats. Peer review is de kritische beoordeling van manuscripten door experts die geen deel uitmaken van de redactiecommissie. Peer review kan daardoor worden gezien als een belangrijke uitbreiding van het wetenschappelijke proces.

Peer-review instructie

Aan de reviewer wordt gevraagd het aangeboden manuscript te voorzien van een kritisch commentaar waarin minimaal de volgende overwegingen/vragen dienen te worden

meegenomen dan wel te worden beantwoord:

- Wat zijn de sterke en zwakkere punten in het artikel?
- Heeft het artikel voldoende nieuws waarde?
- Is de informatie in het artikel origineel?
- Worden de getrokken conclusies onderbouwd door de gepresenteerde data?
- Is er een conflict/tegengesteld belang tussen reviewer en auteurs?
- Komt het manuscript in aanmerking voor begeleiding door een editorial? Zo ja, doe een aanbeveling voor een auteur van dit editorial

De auteur ontvangt bericht van het oordeel van de commissie uiterlijk 4 weken na aanbieding. Slechts zelden wordt een ingezonden manuscript zonder meer aanvaardbaar voor publicatie geacht; meestal ontvangt de auteur een verzoek tot gehele of gedeeltelijke herschrijving.

Wanneer een manuscript definitief voor publicatie is aanvaard, wordt het nog eindredactioneel bewerkt. De auteur ontvangt voor publicatie een drukproef ter beoordeling.

(1) International Steering Committee of Medical Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. BMJ 1979;1:532-535.

(2) Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. BMJ 1964;2:177.

versie 2008.04.1

