

31e jaargang 2009 nummer 2 issn 1381 - 4842

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

Therapeutic status and serious complications of radiosynoviorthesis

Radiation synovectomy of the ankle, knee and upper extremity joints

Optimisation of the acquisition time for brain ^{18}F -FDG-PET studies



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 paravasal 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

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Optimisation of the acquisition time for brain ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies 277

Prof. dr. I. Goethals

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Therapeutic status and serious complications of radiosynoviorthesis 283

Dr. W.U. Kampen

ORATIE

Oratie Emile Comans 288

Prof. dr. E.F. Comans

CBO Richtlijn

Toevoeging aan de richtlijn Schildklier carcinoom op Oncoline 296

Dr. C.C.M. Beerendonk

PROEFSCHRIFT

Imaging proliferation with ^{18}F -FLT-PET: therapy evaluation studies 298

Dr. L.B. Been

Radiation synovectomy of the ankle, knee and upper extremity joints 301

Dr. F. van der Zant

Staging, treatment and follow-up of penile carcinoma 304

Dr. J.A.P. Leijte

KLINISCHE TRIALS

NVALT-8A en 8B 307

BIJZONDER CASUS

Divertikel van Meckel bij een kind met melaena .

Drs. V. Bissessur, Dr. R.J. Bennink 308

Boekbespreking 310-311

REGIO BIJEENKOMSTEN NVNG

Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit 312

Forum 316

Mededelingen uit de verenigingen 317

Cursus- en Congresagenda 318

Hoe gaat ú dit jaar het hoofd leegmaken?

Een blik op de kalender leert dat het jaar alweer half voorbij is.

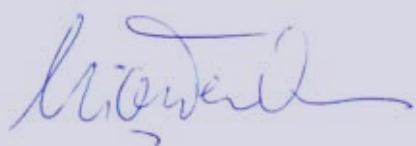
De zon nadert de kreeftskeerkring, de zomervakantie staat voor de deur. Doorgaans tijd voor het onderbreken van de dagelijkse medische routine. Afstand nemen van de vele belangrijke en minder belangrijke besprekingen, van de geslaagde en minder geslaagde pogingen een bijdrage te leveren aan ...de wetenschap...de vorming van studenten of collega's in spé, het hogere management, de ellenlange to-do lijsten die harder aangroeien dan weggewerkt kunnen worden en.... ga zo maar door. Waar gaat ú dit jaar het hoofd leegmaken en hoé?

Wordt het geestelijke ontspanning door lichamelijke inspanning?

Wordt het een stedentrip, luieren aan het strand of liever een zeil-, fiets- of wandelvakantie? Hopelijk bént u in de gelegenheid om uit dit brede palet aan mogelijkheden te kiezen. Om u even wreed van die roze volk af te plukken: helaas geldt dit namelijk niet voor mensen met actieve inflammatoire gewrichtsaandoeningen. Dit brengt ons bij het hoofdthema van dit nummer: "radiosynoviorthesis". Wij presenteren u twee fraaie bijdragen over dit onderwerp van collega Willm Uwe Kampen uit de Spitalerhof Kliniek te Hamburg en collega Friso van der Zant, van het Medisch Centrum Alkmaar, die onlangs op dit onderwerp gepromoveerd is. Het is positief te constateren dat er op dit gebied veel artikelen gepubliceerd zijn met een sterke bewijsvoering, dat er zich weinig complicaties voordoen, mits u het juiste radionuclide uitkiest voor het gewricht in kwestie en dit in de meest optimale dosis toedient met aandacht voor een zorgvuldige injectie- en immobilisatie techniek.

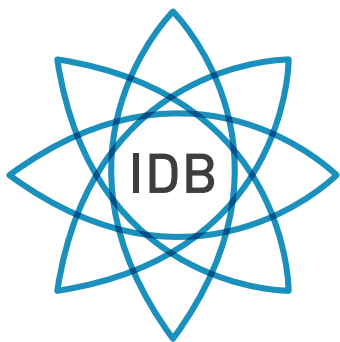
Als nucleair *geneeskundigen* kunnen wij het zieke gewricht misschien niet *genezen*, maar kunnen wij wel bijdragen aan een betere kwaliteit van leven. En toch ook aan een mooie vakantie voor hen...?

Tenslotte wil ik u wijzen op het fraaie originele artikel "Optimisation of the acquisition time for brain FDG PET studies" van mederedactielid prof. dr. Ingeborg Goethals, van het Universitair Ziekenhuis te Gent. Zij toont ons dat het PET breinprotocol stevig ingekort kan worden, zonder het brein te kort te doen. Als u de minimale scanduur aanhoudt voorkomt u dat u straks niet met een al te "leeg hoofd" zit!

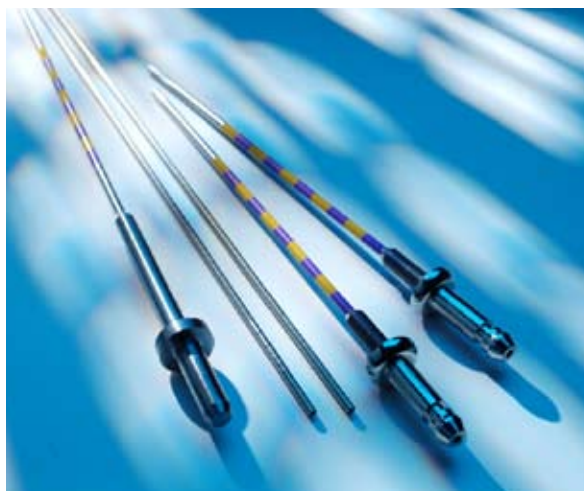


Lioe-Fee de Geus-Oei,
Hoofdredacteur





IDB Holland bv
From Atom to Image



YOUR PARTNER IN:

Nuclear Medicine

PET/CT

SPECT/CT

Please visit us at the
EANM 2009 congress
in Barcelona
Booth number: 26
Holland Pavilion



IDB Holland bv
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

Tel +31 (0)13 507 9558
Fax +31 (0)13 507 9912
Email Sales@idb-holland.com
Visit www.idb-holland.com

Optimisation of the acquisition time for brain ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies



Prof. dr. I. Goethals

Dr. H. Ham
Dr. A. Dobbeleir
J. Keppens
Dr. Y. D'Asseler

Ghent University Hospital, Gent, Belgium

Abstract

Goethals I, Ham H, Dobbeleir A, Keppens J, D'Asseler Y. Optimisation of the acquisition time for brain ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies

Objective: To investigate the impact of acquisition time for brain ^{18}F -FDG PET studies. We sought for the minimum scan time that provided similar semi-quantitative results of regional ^{18}F -FDG uptake as those for the reference image, which corresponded with a 20-min acquisition time. **Methods:** PET data were obtained in 11 patients after the injection of 185 MBq of ^{18}F -FDG. Semi-quantitative results of 2 automated whole-brain volume-of-interest based methods (BRASS and NeuroQ) were compared. Mean standard deviation of the difference in the regional ^{18}F -FDG uptake and standard error of the mean were calculated and served as a measure for variability. In addition, variability of ^{18}F -FDG uptake was estimated by the assessment of the average total number of brain regions in which ^{18}F -FDG uptake differed from that in the reference image. **Results:** Variability of regional ^{18}F -FDG uptake was quite large for images with a scan duration of < 7 min. Conversely, semi-quantitative estimates of regional ^{18}F -FDG uptake for images with a scan duration of ≥ 7 min were nearly equivalent to those of the reference image. Likewise, in terms of the total number of brain regions in which ^{18}F -FDG uptake differed from that in the reference image, we found that this number steadily increased for acquisition times < 6-8 min. **Conclusion:** For brain ^{18}F -FDG PET studies performed with a fixed injected activity of 185 MBq of ^{18}F -FDG, acquired with a PET/CT camera as described and reconstructed using the reconstruction parameters as recommended by the manufacturer, a scan duration of 7 min seemed a reasonable trade-off between imaging time and image quality.

Tijdschr Nucl Geneesk 2009; 31(2):277-281

Introduction

Brain positron emission tomography (PET) using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) is routinely used to study the metabolic correlates of neurodegenerative and mental disorders (1). For this purpose, brain PET scans are often interpreted in a qualitative manner by visual reading. This method heavily depends on observer experience and training and lacks a clearly defined cut-off to distinguish between normal and pathological findings. In the past 10-15 years, automated methods for anatomical image normalization and quantification have become available (2-4). Thanks to increased computing power and faster algorithms, these methods are now being implemented in the clinical routine (5;6). Undoubtedly, they have provided advantages in objectivity and reproducibility, and they may even enhance diagnostic performance (7;8).

However, it is clear that the interpretation of brain PET scans is influenced by the scanning conditions. For example, some authors have reported on the quantitative aspects of brain ^{18}F -FDG PET imaging according to acquisition mode (3D versus 2D) or reconstruction algorithm (9;10). Also, scan duration and time point of data acquisition may have an impact (11). Recently, it was reported that a rapid scanning protocol for brain ^{18}F -FDG PET (a 3-min emission and 1-min transmission) provided results that were nearly equivalent to data derived from a conventional protocol in which scanning lasted 20 min, of which a 10-min emission and a 10-min transmission (12). Because a shorter imaging time is preferable for patient convenience and enables increased throughput, we investigated the impact of various acquisition times, ranging from 1 min up to 20 min emission. The aim was to define the minimum scan time that provided similar semi-quantitative results of regional ^{18}F -FDG uptake as those in the reference image, namely the 20-min image.

Materials and Methods

Subjects

Data were obtained in 11 patients (6 men and 5 women; mean age $\pm$ SD, 44 ± 17 y; range, 22-73 y; mean weight $\pm$ SD, 72 ± 8.4 kg; range, 57-84 kg) who underwent ^{18}F -FDG PET/CT scanning of the brain. Patients were evaluated for intractable

(complex partial) epilepsy (n=7) and (mild) cognitive impairment (n=4). In the epilepsy patients, diagnosis included hippocampal sclerosis (n=3), cortical dysplasia (n=1), low-grade tumour (n=1), post-traumatic injury (n=1) and Rasmussen encephalitis (n=1). The diagnostic PET scans, corresponding with the 20-min emission image, were visually abnormal in all patients as independently confirmed by 2 experienced observers.

Brain ^{18}F -FDG PET/CT imaging procedure

Patients were imaged with the Gemini PET/CT imaging system (Philips Co., Cleveland, Ohio, USA), which consists of a gadolinium oxyorthosilicate (GSO) full-ring PET scanner and a 16-slice helical CT scanner. Patients fasted for at least 4 h before the examination to maintain serum glucose concentrations below 120 mg/dL. All subjects were under resting conditions with eyes open, lying comfortably in a dimly lit and quiet room. Following the European association of nuclear medicine procedure guidelines for brain imaging with ^{18}F -FDG, scanning started 45-60 min after intravenous injection of 185 MBq of ^{18}F -FDG. First, a low-dose CT (30 mAs per slice, 120 kV, with a slice thickness and slice increment of 5 mm, rotation time of 0.5 s and a pitch of 0.9, FOV of 600 mm and 512 x 512 matrix size) covering the area from the vertex to the base of the skull was performed. This scan was used for the purpose of attenuation correction. Next, emission data were acquired in list mode for a total scan duration of 20 min, which is the conventional in-house imaging time. From the list mode data, images with increasing imaging times were reconstructed. Scan time increased with 1 min from 1 min up to 10 min and with 2 min further on, generating a set of 15 images per patient, resulting in a total number of 165 scans. Reconstruction was performed using a 3D-RAMLA (Row Action Maximum Likelihood) algorithm provided by Philips (13). This implementation uses spherically symmetric basis functions (blobs) for noise suppression. Blob radius was 10mm. The reconstruction was done using 8 subsets and 2 iterations. No post-filtering was performed. Scatter correction was applied using the 'Single Scatter Simulation' algorithm (14). Attenuation correction was based on the CT images. These reconstruction settings are the same as used in the clinical practice and correspond to the parameters recommended by the manufacturer.

Data analysis

In this study, 2 validated and commercially available automated whole-brain volume-of-interest (VOI) based methods, namely 'Brain Registration and Automated (S)PET Semi-quantification' (BRASS) (Nuclear Diagnostics, Hägersted, Sweden) (15) and NeuroQ, (Syntermed, Inc., Atlanta, USA) (16), were used. ^{18}F -FDG PET images in DICOM format were imported into the NeuroQ program. Likewise, reconstructed images were transferred, after Interfile conversion, to a HERMES imaging platform (Nuclear Diagnostics, Hägersted, Sweden) for automated analysis with BRASS. Images were spatially reformatted into the standardized volumetric space as defined by both programs, using the default parameter settings. Fit

accuracy was confirmed by visual inspection. Following this step, ^{18}F -FDG uptake in predefined volumes of interest (VOIs) was determined. For each individual patient and imaging time, the VOI activity was calculated per voxel and normalized to the total number of counts in the complete VOI set, which is the whole brain. The complete VOI set in BRASS encompassed 39 default brain regions, whereas 47 VOIs were defined in the NeuroQ program. Further, NeuroQ compared ^{18}F -FDG uptake in the VOIs to a normal database of uptakes, based upon uptake in the corresponding VOIs determined in 50 subjects without identified neuropsychiatric disease. Thus, VOI ^{18}F -FDG uptake was expressed as a Z-value and the number of standard deviations (SD) from the mean uptake in the normal controls was calculated. Quantification in BRASS was performed by calculating a left/right ratio of relative ^{18}F -FDG uptake and expressed as a percentage (for this method, a comparison to a normal database was not available). Calculated normalized regional ^{18}F -FDG uptake values of images with various acquisition times were then compared with those of the 20-min ^{18}F -FDG PET image, which served as the reference and corresponded to the in-house conventional acquisition time. Differences in ^{18}F -FDG uptake estimated per region were calculated across subjects. The mean standard deviation of the difference in relative ^{18}F -FDG uptake and the standard error of the mean served as a measure for variability. In addition, the average total number of brain regions in which regional ^{18}F -FDG uptake differed from that in the reference image was estimated for various acquisition times. For NeuroQ, a difference in regional ^{18}F -FDG uptake relative to the 20-min image was defined as an area in which the mean regional ^{18}F -FDG uptake differed more than 2 SD from the reference image. For BRASS, a left-right asymmetry index of > 10% was used as a cut-off value for the discrimination between equal and different ^{18}F -FDG uptake. The 10% asymmetry index for ^{18}F -FDG uptake corresponds with the in-house used cut-off value for the detection of abnormal ^{18}F -FDG uptake.

Results

In the present study, we found that, relative to the 20-min ^{18}F -FDG PET image which served as the reference, the mean SD of the difference in the regional ^{18}F -FDG uptake for all VOIs and across subjects decreased with increasing imaging time. This means that, as was expected, differences in VOI ^{18}F -FDG uptake estimates became smaller as imaging time increased (see also fig. 1 and 2).

Although regional ^{18}F -FDG uptake as assessed by both programs was slightly different, probably due to statistical noise, variation in ^{18}F -FDG uptake for images of 1 min up to 7 min, relative to the 20-min image, was quite large. Conversely, for images with a scan duration of at least 7 min, regional ^{18}F -FDG uptake estimates were nearly equivalent to those of the 20-min image. Further, it can be seen from our results that, using NeuroQ, a mean SD of 0.2-0.4 for the Z-score was obtained for images with a scan time of 6 min, remaining fairly stable for longer acquisition times. Using BRASS, a mean

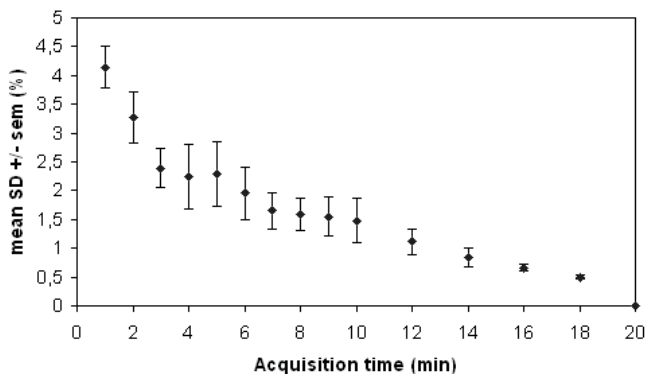


Figure 1. Regional ^{18}F -FDG uptake as assessed with BRASS showing decreasing variation of the left/right ratios in % with increasing imaging time.

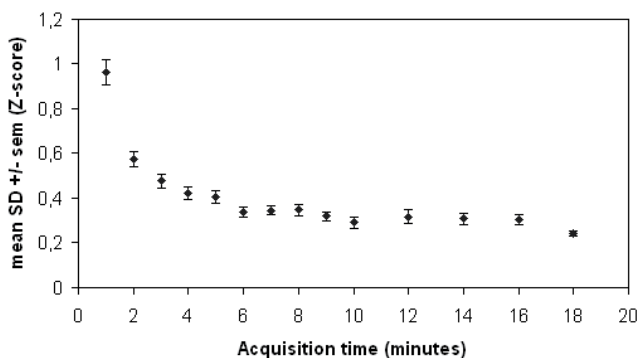


Figure 2. Regional ^{18}F -FDG uptake as assessed with NeuroQ showing decreasing variation of the Z-score with increasing imaging time.

SD of 1.5-2.0% was observed for an acquisition time of 7 min, only decreasing slightly further with increasing imaging time. These findings suggested that a 7-min image is nearly equivalent to the 20-min image when using a semi-quantitative approach. Similar results were found in terms of the average total number of brain regions in which ^{18}F -FDG uptake differed from that in the reference image. As can be seen from table 1, there were slight fluctuations in the total number of brain regions with a divergent regional ^{18}F -FDG uptake, relative to the reference, with a decreasing acquisition time. However, this

number steadily increased for acquisition times < 8 min, using NeuroQ, and < 6 min, using BRASS. Based on these results, it may be suggested that for brain ^{18}F -FDG PET studies acquired with an injected activity of 185 MBq of ^{18}F -FDG, performed with a PET/CT camera as described above and reconstructed using the reconstruction parameters as recommended by the manufacturer, an acquisition time of 7 min is a reasonable trade-off between imaging time and image quality.

Discussion

In the present study, we concluded that, for brain ^{18}F -FDG PET studies performed with a fixed injected activity of 185 MBq of ^{18}F -FDG and acquired with a PET/CT camera as described above, a scan duration of 7 min seemed a reasonable trade-off between imaging time and image quality. The validity of these findings was further corroborated by the fact that both automated quantification methods (BRASS and NeuroQ) provided nearly equivalent results in terms of the mean SD of the difference in ^{18}F -FDG uptake. The discrepancy between BRASS and NeuroQ in terms of the average total number of brain regions in which ^{18}F -FDG uptake differed from that in the reference image can be explained by the fact that estimates in NeuroQ are based on the SD of the normal distribution, whereas in BRASS an arbitrarily 10% cut-off value for the asymmetry index was used.

It is clear that variability of ^{18}F -FDG uptake is critical when establishing quantitative criteria for brain glucose metabolism as a marker for disease. Generally, if pathophysiological differences in regional brain ^{18}F -FDG uptake between diagnostic groups are substantially smaller than inter-subject variations owing to scanning conditions, among which imaging time, ^{18}F -FDG PET will not be able to differentiate between study groups. This is also true for the individual patient who is referred for a diagnostic brain ^{18}F -FDG PET scan and whose data are compared with a database of normal values.

Based on our results, variability (= mean SD of the difference) in ^{18}F -FDG uptake as assessed with BRASS is 1.5-2.0% for a scan duration of at least 7 min. This means that, assuming that uptake ratios in BRASS are normally distributed, the interval containing the real ratio is defined by the mean ratio $\pm$ 3-4% or 2 SD. Because in pathophysiological conditions differences in ^{18}F -FDG uptake between healthy and diseased subjects are substantially larger than 4% (17), a 7-min brain ^{18}F -FDG PET scan will be able to differentiate between healthy and diseased

	Acquisition time (in min)														
	20	18	16	14	12	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
NeuroQ	0	10	10	17	13	11	12	14	18	18	21	28	30	52	92
BRASS	0	2	3	4	4	5	7	6	7	7	10	12	14	17	32

Table 1. The average total number of brain regions in which ^{18}F -FDG uptake differed from that in the 20-min reference image across subjects for both semi-quantitative methods. The total number of brain regions for NeuroQ and BRASS is 517 and 429 respectively.

subjects. Also, it should be noted that in this study, images with short acquisition times were reconstructed using similar parameter settings as images with long acquisition times. Therefore, it may be argued that scan duration may be further diminished if reconstruction parameters were optimized for short scanning times.

Limitations of the study

In this study, the 20-min ^{18}F -FDG PET image served as the reference and it may be argued that during a 20-min lasting acquisition the patient's head may have moved, resulting in an inappropriate reference image. However, this is unlikely. First, there are no outlying semi-quantitative results at any time point of data acquisition (details not shown), thereby precluding gross unidirectional head movements. Secondly, multiple small head movements in random directions would have caused blurring of the image. As can be seen from a time series of images with increasing acquisition time (see fig. 3), the amount of noise decreased with increasing imaging time. Undoubtedly, a long scan duration is beneficial in terms of number of counts. Yet, there is also an increased risk of degrading the image by

diminishing image resolution due to motion artefacts because the patient feels uncomfortable.

Secondly, we did not take into account the influence on regional ^{18}F -FDG uptake due to early and late scanning. However, Kumar et al., performing a VOI-based analysis, found that there were no significant differences in regional ^{18}F -FDG uptake between two 10-min scans, the first commencing 30 min and the other 45 min following the injection of ^{18}F -FDG (18). In line with these results, our data showed that, corrected for the scan duration, the mean difference of ^{18}F -FDG uptake for various imaging times was situated around zero (details not shown), thereby precluding any biases caused by an early or late scan time.

Conclusion

For brain ^{18}F -FDG PET studies performed with a fixed injected activity of 185 MBq of ^{18}F -FDG, acquired with a PET/CT camera as described in the present study and reconstructed using the reconstruction parameters as recommended by the manufacturer, a scan duration of 7 min seemed a reasonable trade-off between imaging time and image quality.

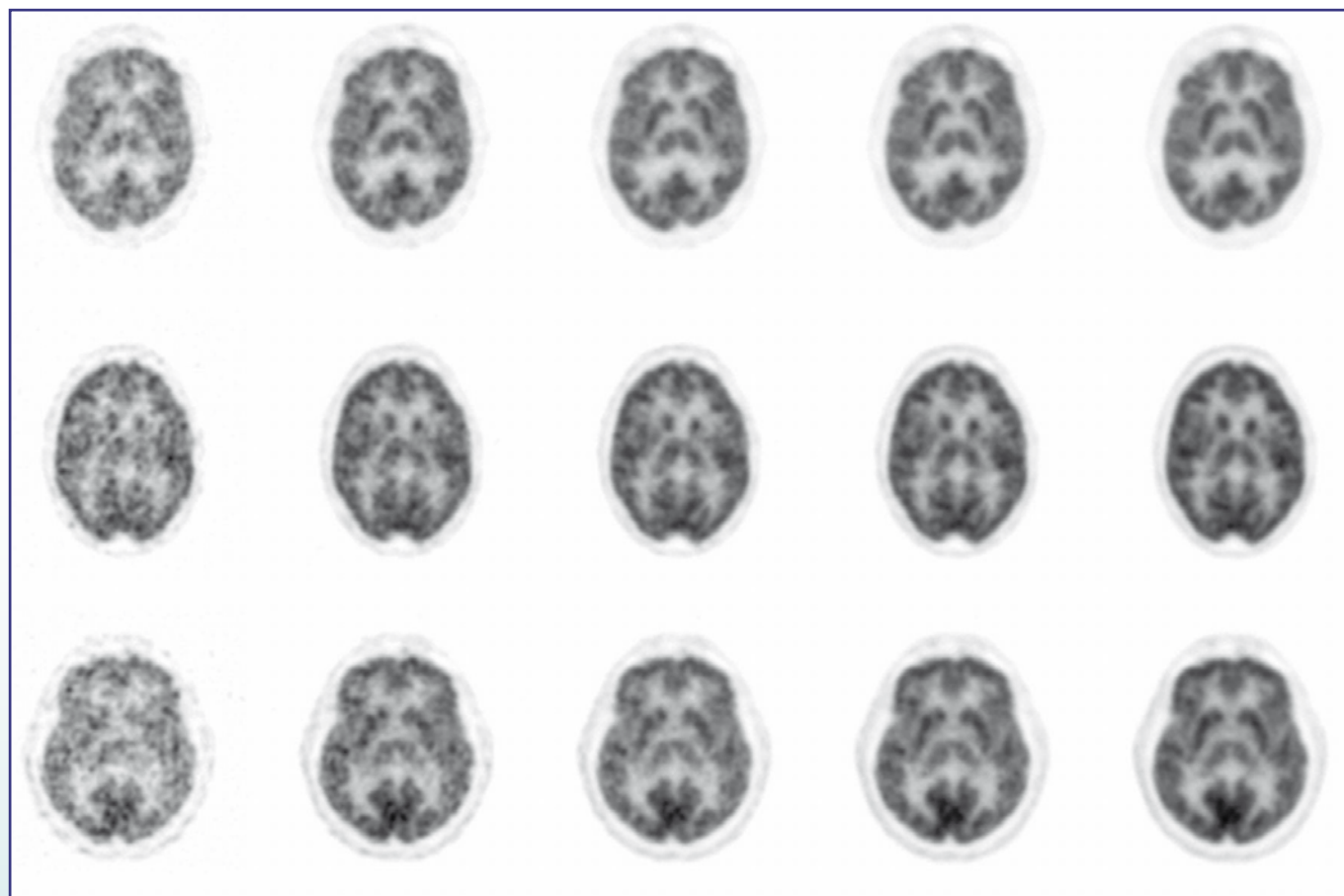


Figure 3. Time series of ^{18}F -FDG PET images with from left to right scan durations of 1 min, 3 min, 7 min, 10 min and 20 min respectively. On each horizontal line, images of a different patient are displayed.

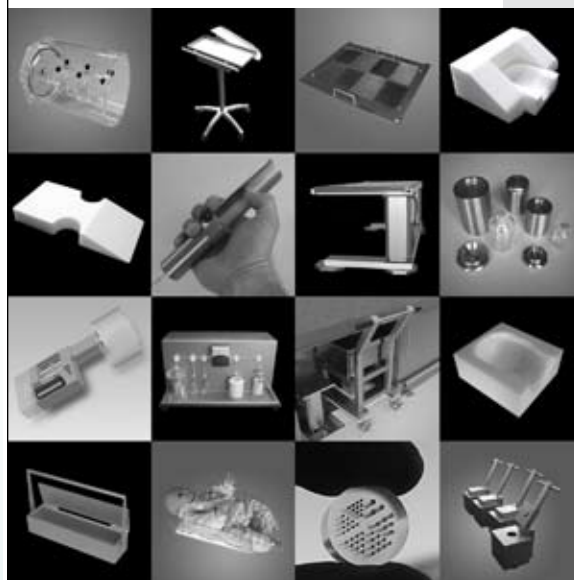
References

1. Broderick DF. Neuroimaging in neuropsychiatry. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:549-566
2. Sugiura M, Kawashima R, Sadato N, Senda M, Kanno I, Oda K, et al. Anatomic validation of spatial normalization methods for PET. *J Nucl Med* 1999; 40:317-322
3. Kim JS, Lee JM, Lee YH, Kim JS, Kim IY, Kim SI. Intensity based affine registration including feature similarity for spatial normalization. *Comput Biol Med* 2002; 32:389-402
4. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001; 42:548-557
5. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1238-1248
6. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative (¹⁸F)FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999; 9:63-80
7. Silverman DH, Truong CT, Kim SK, Chang CY, Chen W, Kowell AP, et al. Prognostic value of regional cerebral metabolism in patients undergoing dementia evaluation: comparison to a quantifying parameter of subsequent cognitive performance and to prognostic assessment without PET. *Mol Genet Metab* 2003; 80:350-355
8. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002; 17:302-316
9. Sossi V, Oakes TR, Ruth TJ. A phantom study evaluating the quantitative aspect of 3D PET imaging of the brain. *Phys Med Biol* 1998; 43:2615-2630
10. Doll J, Zaers J, Trojan H, Bellemann ME, Adam, LE, Haberkorn U, et al. (Optimization of PET image quality by means of 3D data acquisition and iterative image reconstruction). *Nuklearmedizin* 1998; 37:62-67
11. Ishii K, Sakamoto S, Hosaka K, Mori T, Sasaki M. Variation in FDG uptakes in different regions in normal human brain as a function of the time (30 and 60 minutes) after injection of FDG. *Ann Nucl Med* 2002; 16:299-301
12. Chen WP, Matsunari I, Noda A, Yanase D, Yajima K, Takeda N, et al. Rapid scanning protocol for brain (18F)-FDG PET: a validation study. *J Nucl Med* 2005; 46:1633-1641
13. Daube-Witherspoon M, Matej S, Karp J, Lewitt R. Application of the row action maximum likelihood algorithm with spherical basis functions to clinical PET imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001; 48:24-30
14. Watson CC, Newport DF, Casey ME. A single scatter simulation technique for scatter correction in three-dimensional PET. In: Grangeat P, Amans J-L, eds. *Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer, 1996:255-268.
15. Radau PE, Slomka PJ, Julin P, Svensson L, Wahlund LO. Evaluation of linear registration algorithms for brain SPECT and the errors due to hypoperfusion lesions. *Med Phys* 2001; 28:1660-1668
16. Silverman DHS, Melega WP. Molecular imaging of biological processes with PET: evaluating biological bases of cerebral function. In: Phelps ME, ed. *PET molecular imaging and its biological applications*. New York: Springer-Verlag, 2004: 509-583
17. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000; 162:247-256
18. Kumar A, Braun A, Schapiro M, Grady C, Carson R, Herscovitch P. Cerebral glucose metabolic rates after 30 and 45 minute acquisitions: a comparative study. *J Nucl Med* 1992; 33:2103-2105



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

FOR
MED

EXPERTS IN RADIATION PROTECTION



*ELFO
mobile automatic
injection system*

*ALTHEA
automatic fractionation
system*

One supplier for all!

- Hot Cells for GMP production & research
- Automatic dispensing systems
- Automatic injection systems
- Validation and Qualification for GMP lab in compliance with pharmacopoeia
- Environmental monitoring systems
- Air compressing stations
- Furnishing and accessories
- Cyclotron bunker doors
- Customized projects

COMECER S.p.A.

Via Emilia Ponente 390, 48014 Castel Bolognese (RA)
Italy Tel. +39-0546656375 Fax +39-0546656353
E-mail: comecer@comecer.com

Your local contact

A.M. van Gaans T: +31 (0)30 220 5154 E-mail: comecer@vangaans.nl

Therapeutic status and serious complications of radiosynoviorthesis



W.U. Kampen MD PhD MS

Nuklearmedizin, Spitalerhof, Hamburg, Germany

Summary

This paper briefly summarizes the data of recently published clinical studies referring to both the therapeutic impact of radiosynoviorthesis (RSO) and the possible complications. Contrary to the frequently expressed criticism that there are no clinical studies of high quality proving the clinical efficacy of radiosynoviorthesis, many papers fulfil the criteria of evidence-based medicine studies of category Ib and IIa, i.e., controlled clinical trials with or without randomization. These data and many other publications with follow-up studies, expert opinions and clinical descriptions, together with decades of clinical experience, leave no doubt on the immense value of RSO in the treatment of patients suffering from inflammatory joint diseases.

Besides the inevitable, but inoffensive, radiation load from intra-articular injection of a beta-emitting radionuclide, serious complications like radiogenic necrosis of para-articular tissues, intra-articular infection and thromboembolic events due to the immobilization of the treated joint are very rare, assuming a skilful injection technique.

Clinical efficacy of radiosynoviorthesis

The method of intracavitary treatment of inflammatory-rheumatic joint disease using intra-articular injection of beta-emitting radionuclides was first described in 1952 (1) and the term "radiosynoviorthesis" (RSO) was established in 1968 (2). Initially developed for treatment of patients suffering from rheumatoid arthritis, the number of indications increased over years. This is due to the fact that the inflamed synovial membrane as the primary target in RSO is only one symptom of a large number of various pathologies. Since RSO is a treatment strictly directed against this symptom (i.e. synovitis), the underlying pathology is of subordinate impact and thus patients with psoriatic arthritis, osteoarthritis ("activated arthrosis"), haemophilic joint disease or even recurrent joint effusions after surgery or endoprosthetic joint replacement, may also benefit from RSO. However, success rates found in the literature are best in patients suffering from rheumatoid arthritis, when compared to osteoarthritis and other, non-rheumatic, joint pathologies with synovitis. RSO is increasingly applied throughout Europe and many

Category		Requirement
I	Ia	Systematic overview (meta-analysis) of randomized, controlled clinical studies
	Ib	At least one randomized, controlled study of high quality
II	IIa	At least one controlled study of high quality without randomization
	IIb	Experimental study of high quality
III		Non-experimental, descriptive studies of high quality
IV		Clinical descriptions, follow-up studies, expert opinions, consensus conferences

Table 1. Categories of evidence of clinical studies (adapted from: www.ebm-netzwerk.de)

clinical studies support its therapeutic impact, some of them not resisting today's strict criteria of evidence-based medicine (EbM). However, an accurate revision of the latest literature proofs several well-designed studies of the evidence classes Ib and IIa, which means controlled clinical studies of high quality with (Ib) or without (IIa) randomization, as shown in table 1. Thus, the clinical efficacy of RSO must become very well accepted (summary of studies in reference 3).

A **meta-analysis** of controlled, randomized studies on RSO (would be evidence class Ia) does not exist so far. However, there is a meta-analysis which covers the data of 2.190 patients, including several high quality studies of EbM classes Ib and IIa (4). Kresnik and co-workers described a successful treatment in $66.7 \pm 15.4\%$ of patients suffering from rheumatoid arthritis and in $56 \pm 11\%$ of patients with osteoarthritis. The clinical success was also dependent on the degree of pre-existing degenerative joint disease. A success rate of 72.8% in patients with low-grade joint degeneration (Steinbrocker I) decreased to 64% in case of Steinbrocker II and to 52.5%, if severe joint destruction (Steinbrocker III and IV) was noted prior to RSO. In another meta-analysis by Van der Zant et al. (5), 21 studies on the clinical results after treatment with ^{169}Er (^{169}Er) and ^{186}Re (^{186}Re) and 49 studies after knee joint RSO using ^{90}Y (^{90}Y) were included. However, a wide range of success rates, 24 to 100%, was found to be due to the heterogeneity in study design (kind of control group, follow-up time and different scoring systems to define "clinical success").

The efficacy of RSO was documented in several **randomized, controlled studies**, beginning in the 1970ies (6-8). A significant superiority was proven for RSO using ^{90}Y alone (6) and a combined treatment of ^{90}Y or ^{169}Er (7, 8) with corticosteroids over placebo or corticosteroid injection only. In a more recently published study, Göbel and co-authors documented a significant advantage of RSO using ^{186}Re and corticosteroids over both treatments alone (9). Moreover, the radiologically proven progression of osseous degeneration was only significantly protracted in patients treated with the combination of radionuclide and corticosteroids. Two French randomized, controlled studies from 2004 showed the long-term superiority of single treatment regimens with ^{186}Re compared to corticosteroids after 18 and 24 months (10), and with ^{169}Er compared to placebo (saline) (11) in patients suffering from rheumatoid arthritis. The latter study overruled the objection that the success of RSO is due to the frequently co-injected corticosteroids, since all joints studied in this trial were resistant to at least one corticosteroid injection prior to RSO. In a recently published study, Van der Zant et al. compared the results of RSO and glucocorticoid treatment of the upper extremity joints with the outcome after co-injection of placebo and glucocorticoids (12). The therapeutic success was monitored using a chance composite index

(CCI), including six clinical parameters, after treatment of 68 joints, all of them resistant to at least one prior glucocorticoid injection. A significant improvement of the CCI in the RSO/steroid group over the placebo group was noted after both 6 and 12 months.

Clinical studies on the efficacy of RSO compared to a **control group**, but **without randomization**, are assigned to EbM category IIa. Like the above mentioned Ib-studies with randomization, the first papers arise from the late 1970ies. A comparison between knee joint RSO using ^{90}Y and corticosteroid injection was published by Szanto in 1977 (13). A superiority of radionuclide treatment over Prednisolone could be found during 3.5 year follow-up, with 52% responders after RSO, compared to 26% responders in the control group. Another controlled, prospective trial on 317 joints proved significant better results after co-injection of radionuclide (^{169}Er and ^{186}Re) and corticosteroids as compared to corticosteroid injection only with a follow-up of more than 3 years (14) and showed an "osteoprotective effect" of RSO with a protraction of further joint degeneration.

The therapeutic impact of RSO is also proven in many other studies which are of **EbM-category IV** only, i.e. follow-up studies without a control group or papers on clinical experiences with RSO in smaller patient populations with respect to other points of interest.

Patients with recurrent joint effusion after endoprosthetic knee joint replacement may benefit from RSO using ^{90}Y . If a loosening of the prosthesis is excluded, the reason for joint effusion is probably a superficial abrasion of the prosthetic material ("polyethylene-disease"). Depending on the synovial thickness and the volume of joint effusion, an intra-articular injection of 111 – 222 MBq ^{90}Y yielded clinical success (patient-based evaluation) in 89% of all 107 patients up to 4 years after RSO (15) with better joint mobility, a decrease in pain and a decrease in the frequency of further arthrocenteses. Another paper from our group proofed the efficacy of RSO using ^{169}Er in patients with osteoarthritis of the finger joints with concomitant synovitis, seen on a pretherapeutic three-phase bone scan (16). We used an algofunctional score, focused on daily manual activities (i.e. shaking hands, closing buttons or tying shoe-laces et cetera), instead of measuring joint circumference, degree of extension/flexion or other descriptive changes. By patients' self-evaluation, a significant increase in the daily manual abilities was shown after a mean follow-up time of 41 months. However, different joints responded to the treatment in various degrees with the most favourable results in thumb base joints or proximal interphalangeal joints, whereas distal interphalangeal joints showed suboptimal relief.

A cost-saving effect of RSO was proven in a large multicenter study by Rau and colleagues (17). A significant decrease of antirheumatic drug consumption up to 30 months after RSO was documented in a total of 691 patients with different kinds

of inflammatory joint diseases (i.e. osteoarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis et cetera).

Thus, the clinical value of RSO is undoubtful and has been proven by many studies, ranging from EbM-categories Ib to IV. However, RSO should be included into an interdisciplinary treatment protocol and a local synovitis must be secured prior to therapy. Depending on the individual joint disease, varying clinical results should be taken into account.

Complications of RSO

All imaginable side effects of RSO must be divided into possible hazards due to the (inevitable) radiation burden, and true, especially local peri-articular, complications.

Radiation burden is caused by both the therapeutic activity from the application site and the degree of extra-articular leakage with consecutive accumulation in regional lymph nodes, spleen or liver. After RSO of the hip joint, which is the closest joint to the gonads, a gonadal gamma-radiation dose of 3.5 mSv was published, using 150 MBq ^{186}Re -colloid (18). In RSO of the knee joint with ^{90}Y , which has the highest β -energy of all radionuclides used in RSO, the radiation dose for the gonads from bremsstrahlung was estimated to be 1.1 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$, corresponding to 0.000244 Gy from the maximum recommended dose of 222 MBq ^{90}Y (19). Thus, the additional radiation burden from gamma-radiation after RSO with ^{186}Re of mid-sized joints (except the hip joint!) and from Bremsstrahlung radiation after RSO with ^{90}Y are negligible (20).

However, due to the high variability of extra-articular leakage and concomitant accumulation in regional lymph nodes, in the spleen or in the liver, a wide range of whole-body radiation doses in RSO were published. The degree of extra-articular leakage depends both on the size of the colloidal radionuclide particles and on the immobilization of the treated joint; bending of the treated joint was reported to cause up to 40% extra-articular leakage (21)! The size of the colloid particles should exceed at least 300 nm to achieve a low leakage of 1-3% to the liver and the lymph nodes, which is regarded acceptable. With this assumptions, whole-body radiation doses were estimated to be 8.44 mSv for a maximum applied activity of 222 MBq ^{90}Y (22) and 7.7 mSv from an activity of 75 MBq ^{186}Re (23). The third radionuclide, ^{169}Er , used for RSO of the small finger and toe joints, has a very low beta-energy of 0.34 MeV and no additional gamma radiation (see table 1). Thus, reliable calculations of whole-body radiation doses from gammacamera imaging and estimation of extra-articular leakage do not exist. Indirect dosimetry based on biological findings is another, perhaps more "realistic", method to draw any conclusions on the possible "radiation hazard" of RSO. Biological dosimetry is mainly done by analysis of chromosomal aberrations (DNA strand breakage, dicentric chromosomes) after radiation exposure.

A non-significant increase in the frequency of dicentric chromosomes in peripheral lymphocytes (from an incidence

rate of 0.25% before to 0.41% after RSO) was found after 4 weeks in knee joints using ^{90}Y (24). Comparable data for ^{186}Re are scarce and are based on very few patients in the majority of papers. The largest database was published by Vargas and Fernandez-Palazzi (25), comparing 31 haemophilic patients after RSO with 31 patients who did not receive RSO. Chromosomal structural changes were found 6 months after RSO in 1.25% of all metaphases compared to 0.79% in haemophilic patients without RSO. Another 6 months later, these non-specific chromosomal structural changes were not found any more. Manil and co-workers (26) published data on the biological effects of ^{169}Er and ^{186}Re scoring dicentric lymphocytes cultured after RSO. Biological dosimetry in patients treated with ^{169}Er could not reveal any effect in any case. An effective dose of less than 1 mSv from the application of 30 MBq ^{169}Er was calculated from measurements of bremsstrahlung and from repeated blood samples. After RSO using ^{186}Re , a significant cumulative increase of dicentric lymphocytes was documented 7 days after RSO. The authors explained the different results between both radionuclides mostly by the higher degree of extra-articular leakage of ^{186}Re , which is supported by more than a several hundred higher blood counts as compared to patients treated with ^{169}Er . Moreover, the higher energy of the beta-irradiation and the additional gamma-radiation of ^{186}Re does also account for the higher radiation load.

In summary, the radiation load from RSO is generally very low and the therapeutic effects outweigh possible radiation hazards. All radiation doses known from physical or biological dosimetry studies are in (or even below) the normal range of conventional diagnostic and therapeutic procedures in radiology and nuclear medicine. A significant biological effect was only documented after RSO using ^{186}Re in mid-sized joints. However, this is mainly due to a higher leakage from the treated joint and thus special attention should be paid to a consequent immobilization of the respective joint.

Serious local complications after RSO are very rare. Only a few data are published referring to radiogenic, local skin or needle track necroses, intra-articular infections after RSO or thromboembolic complications due to the post-treatment immobilization of the respective joint.

A local ulceration of the peri-articular tissue or the overlying skin may result from either incorrect para-articular injection, a local radionuclide deposition from the needle tip during retraction, or from the injection of a "wrong" radionuclide and/or an activity too high for the respective joint. Both national and international guidelines (27) describe the accurate injection procedure and contain recommendations for the different activities and the type of radionuclide which should be used to treat each joint to secure the efficacy and the safety of RSO and to minimize such complications. Especially the choice of an inappropriate radionuclide seems to be the main reason for severe, radiogenic local tissue necroses. The three radionuclides approved for RSO in Europe (see table 2)

	¹⁶⁹ Erbium	¹⁸⁶ Rhenium	⁹⁰ Yttrium
physical half life (d)	9.5	3.7	2.7
radiation type	β	β and γ	β
max. β-energy (MeV)	0.34	0.98	2.26
γ-energy (keV)	-	137	-
mean particle size	appr. 10 nm	5-10 nm	appr. 10 nm
tissue range (mm)	mean 0.3 max. 0.7	mean 1.2 max. 3.6	mean 3.6 max. 11.0

Table 2. Radionuclides used for radiation synovectomy

vary i.a. in their beta-energy and thus in their maximal tissue range. For example, ⁹⁰Y has a maximal beta-energy of 2.26 MeV, a maximal tissue range of 11 mm and thus should be used for treatment of knee joints only. The recommended activity is between 185 and 222 MBq. A single case of a serious, radiogenic tissue necrosis was described after treatment of an ankle joint with ⁹⁰Y (28). In a paper recently published by a group from Israel three out of seven patients treated with ⁹⁰Y of their ankle joint due to villonodular synovitis developed severe necroses and a draining sinus after the RSO (29). However, in addition to the inappropriate radionuclide, the authors injected activities up to 555 MBq, which is even far beyond the activity used for knee joint treatment and thus the high number of severe complications is not surprising. Apart from a "wait and see" strategy, hyperbaric oxygen therapy is discussed for treatment of radiogenic necroses. However, this is most notably from experiences in case of local skin lesions from external beam radiation therapy (30), but may also be effective in lesions after RSO. In case of ⁹⁰Y-induced necroses, surgery is recommended. Due to the hypoxic damage even of deeper tissue layers, flap surgery is favoured instead of skin graft transplantation (31).

An intra-articular infection is another possible complication after RSO, although this is not specific and a frequency of joint empyema after arthrocentesis of 1:30.000 was already published (32). The initial treatment consists of oral antibiotics. An invasive therapy with joint lavage and intra-articular antibiotics should be started if the complaints increase within 24-48 hours (33). A possible risk of thromboembolic complications is due to the necessary immobilization of the treated joint, especially of joints of the lower extremity and in old or immobile patients. In these patients, a short term treatment with subcutaneous application of low molecular weight heparin or unfractionated heparin given intravenously should be performed. Because bending of a treated joint is more dangerous than physical upright load, an early mobilization of the patient with a very rigid splint to prevent bending during walking with crutches is advisable, if there is no elevated risk profile for thromboembolism (34).

However, provided that the treatment protocol follows the recommendations of the guidelines, severe complications are very rare. This is documented in a large survey covering 5 years of experience in RSO throughout Germany (35), with approximately 50.000 RSO treatments performed per year. The estimated frequency is probably less than 1%, even if a higher number of unknown cases may be expected.

References

1. Fellingner K, Schmid J. Die lokale Behandlung der rheumatischen Erkrankungen. Wien Z Inn Med 1953; 33:351-63
2. Delbarre F, Cayla J, Menkes C. La synoviorthèse par les radio-isotopes. Presse Med 1968; 76:1045-9
3. Kampen WU. Radiosynoviorthesis in the reflection of Evidence-based Medicine (EbM). Der Nuklearmediziner 2006; 29:37-42
4. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D et al. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 joints. Nucl Med Commun 2002; 23:683-8
5. Van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, Jahangier ZN, Bijlma JWJ, Jacobs JWG. Radiation synovectomy with ⁹⁰Yttrium, ¹⁸⁶Rhenium and ¹⁶⁹Erbium: a systematic literature review with meta-analyses. Clin Exp Rheumatol 2009; 27:130-9
6. Bridgman JF, Bruckner F, Bleehen NM. Radioactive yttrium in the treatment of rheumatoid knee effusions. Ann Rheum Dis 1971; 30:180-3
7. Delbarre F, Le Go A, Menkes C, Aignan M. A double-blind statistical study demonstrating the therapeutic efficacy of a colloid containing radioactive yttrium (⁹⁰-Y) in rheumatoid arthritis of the knee. C R Acad Sc Paris 1974; 279:1051-4
8. Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Aignan M, Delbarre F. Double-blind study of erbium 169 injection (synoviorthesis) in rheumatoid digital joints. Ann Rheum Dis 1977; 36:254-6
9. Göbel D, Gratz S, von Rothkirch T, Becker W, Willert HG. Radiosynoviorthesis with Re-186 in rheumatoid arthritis: a prospective study of three treatment regimens. Rheumatol Int 1997; 17:105-8
10. Tebib JG, Manil LM, Mödder G, Verrier P, De Rycke Y, Bonmartin A et al. Better results with rhenium-186 radiosynoviorthesis than with cortivazol in rheumatoid arthritis (RA): a two-year follow-up

- randomized controlled multicenter study. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:609-16
11. Kahan A, Mödder G, Menkes CJ, Verrier P, Devaux JY, Bonmartin A et al. 169-Erbium-citrate synoviorthesis after failure of local corticosteroid injection to treat rheumatoid arthritis-affected finger joints. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:722-6
 12. Van der Zant FM, Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Swen WAA, Boer RO, Jacobs JWG. Clinical effect of radiation synovectomy of the upper extremity joints: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:212-8
 13. Szanto E. Long-term follow-up of Yttrium-90 treated knee joint arthritis. *Scand J Rheumatol* 1977; 6:209-12
 14. Göbel D, Gratz S, von Rothkirch T, Becker W. Chronische Polyarthritis und Radiosynoviorthese: eine prospektive, kontrollierte Studie der Injektionstherapie mit Erbium-169 und Rhenium-186. *Z Rheumatol* 1997; 56:207-13
 15. Mödder G, Mödder-Reese R. Radiosynoviorthese nach Knieendoprothesen: effektive Therapie bei „Polyethylen disease“. *Der Nuklearmediziner* 2001; 24:97-103
 16. Kampen WU, Hellweg L, Massoudi S, Czech N, Brenner W, Henze E. Clinical efficacy of radiation synovectomy in digital joint osteoarthritis. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2005; 32:575-80
 17. Rau H, Lohmann K, Franke C, Goretzki G, Lemb MA, Mueller J et al. Multicenter study of radiosynoviorthesis: Clinical outcome in osteoarthritis and other disorders with concomitant synovitis in comparison with rheumatoid arthritis. *Nuklearmedizin* 2004; 43:57-62
 18. Menkes CJ, Verrier P, Paris MN. *Médecine et Hygiène* 1982; 40:1190-2
 19. Wagener P, Munch H, Junker D. Scintigraphic studies of gonadal burden in radiosynoviorthesis of the knee joint with yttrium 90. *Z Rheumatol* 1988; 47:201-4
 20. Zanzonico PB, Binkert BL, Goldsmith SJ. Bremsstrahlung radiation exposure from pure beta-ray emitters. *J Nucl Med* 1999; 40:1024-8
 21. Gratz S, Göbel D, Behr TM, Herrmann A, Becker W. Correlation between radiation dose, synovial thickness, and efficacy of radiosynoviorthesis. *J Rheumatol* 1999; 26:1242-9
 22. Hänscheid H, Lassmann M, Pinkert J, Voth M, Reiners C. Radiation exposure of patients after radiosynoviorthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2005; 32 (Suppl.1):S120-1
 23. Klett R, Lange U, Haas H, Voth M, Pinkert J. Radiosynoviorthesis of medium-sized joints with rhenium-186-sulphide colloid: a review of the literature. *Rheumatol* 2007; 46:1531-7
 24. Voth M, Klett R, Lengsfeld P, Stephan G, Schmid E. Biological dosimetry after Y-90 citrate colloid radiosynoviorthesis. *Nuklearmedizin* 2006; 45:223-8
 25. Falcon de Vargas A, Fernandez-Palazzi F. Cytogenetic studies in patients with haemophilic hemarthrosis treated by 198-Au, 186-Re, and 90-Y radioactive synoviorthesis. *J Pediatr Orthop Part B* 2000; 9:52-4
 26. Manil L, Voisin P, Aubert B, Guerreau D, Verrier P, Lebègue L et al. Physical and biological dosimetry in patients undergoing radiosynoviorthesis with erbium-169 and rhenium-186. *Nucl Med Commun* 2001; 22:405-16
 27. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. *Eur J Nucl Med* 2003; 30:BP12-6
 28. Peters W, Lee P. Radiation necrosis overlying ankle joint after injection with Yttrium-90. *Ann Plast Surg* 1994; 32:542-3
 29. Bickels J, Isaakov J, Kollender Y, Meller I. Unacceptable complications following intra-articular injection of Yttrium-90 in the ankle joint for diffuse pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90:326-8
 30. Shirliff ME, Mader JT. Acute Septic Arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:527-44
 31. Öztürk H, Öztürk Z, Bulut O. Treatment of skin necrosis after radiation synovectomy with yttrium-90: a case report. *Rheumatol Int* 2008; 28:1067-8
 32. Bernau A, Heeg P. Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. *Orthopaede* 2003; 32:548-70
 33. Hedstroem SA, Lidgren L. Septic bone and joint lesions. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, London St. Louis Baltimore. Mosby 1994; 4:3.1-10
 34. Klett R. Radiation Synovectomy. Activity leakage and Radiation Exposure. *Der Nuklearmediziner* 2006; 29:28-32
 35. Kampen WU, Matis E, Czech N, Soti Z, Gratz S, Henze E. Serious complications after radiosynoviorthesis. Survey on frequency and treatment modalities. *Nuklearmedizin* 2006; 45:262-8 

Oratie Emile Comans

(rede uitgesproken bij het aanvaarden van zijn benoeming tot hoogleraar nucleaire geneeskunde/positron emissie tomografie, in het bijzonder voor het onderwijs)

Mijnheer de rector, dames en heren,

Vorige week dinsdag wilde ik, vlak voor de multidisciplinaire schildklierbespreking, nog snel in het personeelsrestaurant een broodje eten. Zoals gewoonlijk was het er druk rond die tijd. Maar er was nog een plekje vrij aan een grote ronde tafel, waaraan vier co-assistenten zaten te eten. Een van hen vertelde gepassioneerd over haar ervaringen op de afdeling traumatologie. Ze was 3 weken eerder met het co-schap begonnen en had al meerdere behoorlijk ernstige traumapatiënten gezien.

En, vroeg haar collega, heb je wat geleerd? De kort daarvoor nog zo spraakzame co-assistent was even helemaal stil...

Nucleaire geneeskunde wordt gedefinieerd als het specialisme, waarbij biologische- en ziekteprocessen in beeld gebracht worden en behandeld door gebruik te maken van open bronnen van radioactiviteit, de zogenaamde radiofarmaca. Hierin onderscheidt de nucleair geneeskundige zich van andere specialisten. En hoewel het niet opgenomen is in de definitie is nucleaire geneeskunde daarbij een multidisciplinair vakgebied. Waar de nucleaire geneeskunde zich echter niet van andere specialismen onderscheidt, is het gegeven dat zeer binnenkort de opleiding tot specialist ingrijpend zal veranderen. De medisch specialistische vervolgoopleidingen zullen dan getransformeerd zijn volgens het Canadese model, de z.g. Canmeds 2000.

Vernieuwingen in het onderwijs staan anno 2008 in Nederland in een dubieus daglicht. De bevindingen van de commissie Dijsselbloem van februari jl. naar aanleiding van maatschappelijke onrust over het nieuwe leren staan mij nog helder voor ogen. Het nieuwe leren wordt door critici gezien als de oorzaak van een vermeende achteruitgang van de prestaties van leerlingen, vooral voor wat betreft taal en rekenen.

Toch zal, gestuurd vanuit het centraal college en gesteund door expertise van onderwijskundigen, de vertrouwde meester-gezel relatie bij de opleiding tot specialist voor een deel plaats gaan maken voor het nieuwe leren. Was het de combinatie van kennis, vaardigheden en attitude die aangeleerd moesten worden, de moderne specialist wordt vanaf 1 januari 2009 opgeleid om 7 rollen te vervullen. Behalve medisch expert, die zijn kennis en vaardigheden voortdurend spiegelt aan nieuwe inzichten en ontwikkelingen in zijn vakgebied is hij een professional, die adequaat communiceert, die samenwerkt, die organiseert, en de



belangen van de maatschappij als geheel dient. Natuurlijk beschikken ook specialisten, die volgens het oude systeem zijn opgeleid over deze kwaliteiten, maar competenties als professionaliteit en organisatietalent kwamen nauwelijks systematisch aan de orde in bijvoorbeeld landelijk cursorisch onderwijs en werden al helemaal niet getoetst. Tijdens de opleiding zullen de assistenten alle competenties dienen te verwerven en uiteraard kan dit niet zonder adequate beoordeling in de praktijk en formele toetsing. Dit heeft ingrijpende gevolgen, niet alleen voor het team van specialisten die gezamenlijk de opleidingsgroep vormen.

Maar: wie gaan we eigenlijk opleiden? Waartoe gaan wij opleiden? En hoe gaan we het dan anders doen? Om met de eerste vraag te beginnen: welke overwegingen spelen bij jonge dokters en medisch studenten een rol bij de keuze voor het specialisme nucleaire geneeskunde, een jong en beschouwend specialisme, dat tot voor kort geen prominente plaats heeft toebedeeld gekregen in het basiscurriculum?

Bij het lezen van sollicitatiebrieven en uit eigen ervaring komt naar voren, dat allereerst affiniteit met moderne

technologische ontwikkelingen bij veel van mijn collega's een belangrijke rol speelt. Ziektebeelden leiden tot structurele weefselveranderingen en gedurende de opleiding tot basisarts worden aankomend artsen hiermee vertrouwd gemaakt, vooral door radiologisch onderzoek. De detectie van biologische en pathofysiologische processen die hieraan ten grondslag liggen behoort tot het domein van de nucleaire geneeskunde. Weliswaar zijn de beelden voor niet-ingewijden vaak nogal ruzig van aard, dit wordt ruimschoots gecompenseerd door de bijna magische betekenis ervan: ziekteprocessen worden met een hoge gevoeligheid en specificiteit op moleculair niveau in beeld gebracht. Radio-farmaca staan hierin overigens nu niet meer alleen. Er wordt daarom vaak gesproken over molecular imaging; in vivo imaging van biologische processen met behulp van moleculaire probes. Prachtig. En daarmee wordt direct verwezen naar een tweede belangrijke eigenschap van specialisten in de beschouwende vakken waartoe ook radiologie en pathologie behoren; ik noem dat een voorliefde voor stimulatie van de visuele cortex; wij zien graag beelden.

Met betrekking tot de keuze voor het specialisme nucleaire geneeskunde vallen specialisten in opleiding, de AIOS, met hun neus in de boter: niet alleen is er de laatste 10-15 jaar veel gebeurd op het gebied van de software en de ontwikkeling van nieuwe tracers, de modernisering van de opleiding loopt chronologisch ook parallel met de introductie van nieuwe gevoelige diagnostiek middels positron emissie tomografie (afgekort PET). Aangezien ik na het voltooien van mijn specialisatie de laatste 11 jaar voor een belangrijk deel gewijd heb aan het implementeren van deze techniek in de patiëntenzorg, zal diagnostiek met PET als een rode draad door het betoog lopen. De principes zijn echter ook toepasbaar bij andere scintigrafische onderzoeken.

Bij PET diagnostiek wordt nu nog voornamelijk gebruik gemaakt van radioactief glucose (ofwel FDG). Hoewel in toenemende mate ingezet bij het opsporen van ontstekingen en infecties, is vooral de oncologische component van deze techniek van bijzondere waarde. Door inzet van PET verbetert niet alleen de indicatiestelling tot en het behandelplan van operatie of bestraling. Ook de evaluatie van effectiviteit of ineffectiviteit van lokale of systemische behandeling met chemotherapeutica kan vaak al vroeg worden beoordeeld. Deze belangrijke aanwinst voor het diagnostische arsenaal, die klinische specialisten tot hun beschikking hebben, heeft belangrijke consequenties gehad voor de rol van de nucleair geneeskundige in de kliniek. In de periode dat ik zelf in het VUmc ben opgeleid, het midden van de jaren 90, waren telefonisch contact en schriftelijke verslaglegging van onderzoeken de belangrijkste communicatiemomenten tussen nucleair geneeskundigen en klinici. Onder het motto "schoenmaker houd je bij je leest" werden multidisciplinaire besprekingen vooral bezocht, indien de besproken patiënten een nucleair geneeskundig onderzoek ondergaan hadden. Hoe

anders is de situatie nu: vooral tijdens deze multidisciplinaire patiëntenbesprekingen wordt een actieve participatie van de nucleair geneeskundige met betrekking tot zowel het diagnostisch als het therapeutisch beleid als vanzelfsprekend gezien.

Nieuwe en verbeterde chemotherapeutische, chirurgische en radiotherapeutische mogelijkheden hebben geleid tot een grote behoefte aan nauwkeurige informatie met betrekking tot de uitgebreidheid van ziekte bij de behandelaars.

De verbeterde diagnostische technieken hebben er immers voor gezorgd, dat patiënten steeds beter een behandelvoorstel kan worden aangeboden, dat aangepast is aan de mate van uitbreiding van het ziekteproces: tailor-made behandeling, vaak bestaande uit een combinatie van verschillende behandelmodaliteiten.

Voor diagnosten is het dan ook essentieel om over de schutting van het eigen specialisme heen te kijken. Dit betekent, dat wij tijd moeten vrijmaken om ons nog meer dan wij gewend waren te verdiepen in de patho-fysiologie van de voor ons vakgebied relevante ziektebeelden. Alleen dan kunnen wij ervoor zorgen, dat wij klinici van informatie voorzien, die noodzakelijk is om de juiste behandeling te kunnen starten. Indien er diagnostische dilemma's overblijven na het uitvoeren van een onderzoek, hebben klinici er behoefte aan om adequaat geadviseerd te worden met betrekking tot eventuele diagnostische (vervolg)trajecten.

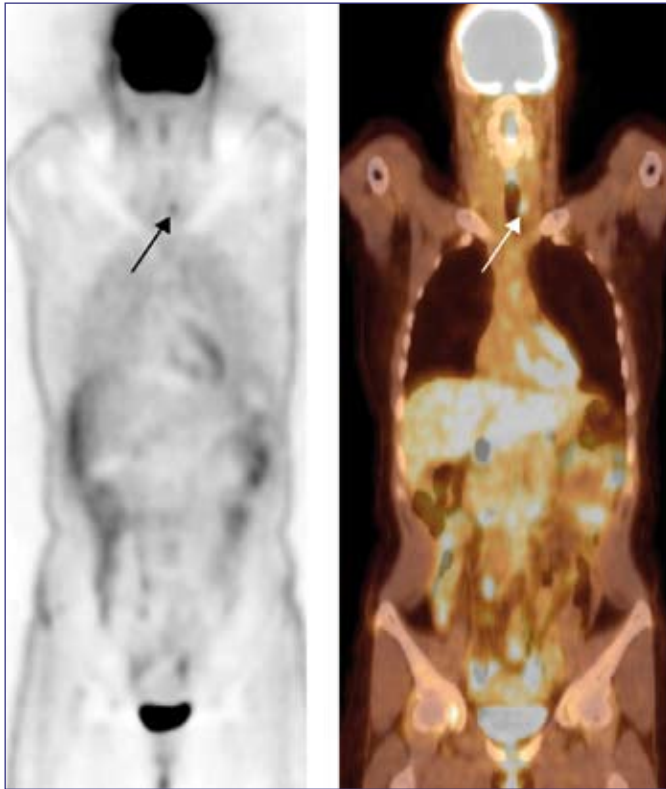
De relatie tussen de beeldvormende technieken.

Het is niet verwonderlijk dat ook de relatie tussen de beeldvormende vakgebieden verandert. Het combineren van anatomische en metabole informatie door sequentiële toepassing of directe combinatie van tomografische beeldvormende modaliteiten als CT en PET (en binnenkort PET/MRI) heeft duidelijke potentiële meerwaarde. Echter alleen, indien ook de bijbehorende expertise goed op elkaar is ingespeeld.

Op figuur 1 ziet U een voorbeeld van een PET-CT onderzoek, waarbij het linker plaatje een FDG PET scan is en het rechter plaatje een FDG PET scan geprojecteerd op de CT scan. De exacte lokalisatie van een kleine afwijking in de hals op de PET-scan kan zo snel en accuraat worden bepaald. Chirurgen zijn ons hier dankbaar voor.

In kenniscentra als het VUmc is het contact tussen de afdeling nucleaire geneeskunde en de afdeling radiologie dan ook sterk geïntensiveerd in de 11 jaar dat het ziekenhuis over een PET faciliteit beschikt. Het VUmc staat hierin overigens niet alleen. Vooral de snelle introductie van hybride PET-CT scanners heeft in verschillende academische en niet-academische centra tot initiatieven geleid om radiologische en nucleair geneeskundige expertise te integreren bij het beoordelen van onderzoeken.

Waartoe deze samenwerking uiteindelijk zal leiden staat op dit moment nog niet vast, maar de contouren van de



Figuur 1.

beeldvormer van de toekomst beginnen zich wel steeds duidelijker af te tekenen. Aangemoedigd door de genoemde initiatieven tot nauwere samenwerking in verschillende centra (zowel nationaal als internationaal) hebben de besturen van Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie het initiatief genomen om te onderzoeken in hoeverre het mogelijk en wenselijk is de specialisten in de nabije toekomst nog beter af te kunnen stemmen op de hulpvraag van patiënten. Ik ben hier nauw bij betrokken en ervan overtuigd, dat beeldvormers in de toekomst (laten we zeggen over 10 jaar) geen radioloog of nucleair geneeskundige meer zijn, maar, zoals collega van Kuijk, afdelingshoofd van de afdeling radiologie van het VUmc, eerder aangaf, vooral beeldvormend consulent voor behandelaars.

En dat past ook veel beter bij de snelle ontwikkelingen binnen de vakgebieden en de modernisering van de opleidingen. Tot voor kort stonden de modaliteiten (PET, gammacamera, CT, MRI) centraal bij het opleiden van AIOS tot medisch specialist. Modaliteiten zijn echter vergankelijk, ziekten zijn dat (helaas) niet. In het gemoderniseerde opleidingsplan nucleaire geneeskunde, dat deze maand is afgerond, hebben de voor ons relevante ziektebeelden dan ook mijns inziens terecht een centrale positie gekregen. Ook in het concept van het gemoderniseerde opleidingsplan radiologie hebben de modaliteiten plaatsgemaakt voor een orgaangerichte benadering, waarbij expliciet gesteld wordt, dat dit gezien moet worden als een tussenstap in de richting

van een opleidingsplan, dat ingedeeld wordt op basis van ziektebeelden.

Opleiden volgens het moderne opleidingsplan nucleaire geneeskunde.

Hopelijk geeft dit U enige duidelijkheid over wie en waartoe we gaan opleiden. De vraag die zich onmiddellijk opdringt is: hoe zouden we dat in de praktijk vorm kunnen geven? Is er ruimte voor verbetering? En indien dat het geval is: kun je dokters, die gewend zijn naar beelden te kijken en deze te interpreteren in het kader van de klinische context, op een andere manier leren kijken. En met een andere manier bedoel ik dan: kun je waarschijnlijk maken, dat verwerven van expertise meer is dan veel onderzoeken te zien en zo "meer ervaring" op te bouwen.

Als antwoord op de eerste vraag kan ik kort zijn: ja, er is ruimte voor verbetering. Een belangrijk argument hiervoor wordt geleverd door resultaten van onderzoek naar observeervariatie. Beoordelaarsverschil wordt wel de Achillespees van beeldvormend onderzoek genoemd. Een voorbeeld. Het beoordelen van de uitbreiding van ziekteactiviteit bij patiënten met longkanker, vooral met betrekking tot lymfkliermetastasen in het mediastinum, is al jaren verreweg de belangrijkste reden om een PET scan te maken. Sytske Smulders heeft onderzoek gedaan naar variatie in de beoordeling hiervan bij weinig ervaren (minder dan 1 jaar ervaring) en ervaren nucleair geneeskundigen (1 tot 3 jaar ervaring). De resultaten van de beoordelingen werden vergeleken met die van 2 experts met circa 8 jaar ervaring. Hoewel de meer ervaren groep wat beter leek te presteren dan de onervaren groep werd door de ervaren groep bij 1 op de 6 patiënten de mate van ziekte-uitbreiding in het mediastinum overschat en bij 1 op de 8 patiënten de uitbreiding onderschat.

Is klinische ervaring alleen voldoende om expertise op te bouwen met betrekking tot het beoordelen van dergelijk onderzoek? Indien dat het geval is zal de tijd de verschillen wel gladstrijken. De onderliggende vraag is voor een deel bijna filosofisch van aard: zien we wat er is of zien we wat we kennen? Vooral onderzoek uit de radiologische hoek wijst in de richting van het laatste: we zien vermoedelijk wat we kennen (of herkennen).

In de Sceptic's Medical Dictionary van 1997 gaf O'Donnell een definitie van clinical experience, hij stelt: "Clinical experience" is making the same mistake with increasing confidence over an impressive number of years. Met een grappige ondertoon roept de uitspraak gedachten van herkenning op. Toen wij in 1997 in het VUmc, vooral ook na veel voorbereidend werk van Jaap Teule, destijds hoofd van de afdeling, zijn gestart met het toepassen van PET technologie hadden wij uiteraard geen ervaring. Wel heb ik een spoedcursus van 4 maanden gekregen bij collega Stroobants in Leuven. Daar werd de techniek al enige jaren met veel succes toegepast in de oncologie.

Om informatie te verkrijgen over de klinische waarde van de techniek bij oncologische patiënten in ons centrum, vroegen wij 3 maanden na het doen van een PET scan aan de behandelaar van de patiënt om aan te geven of de resultaten van het onderzoek hadden bijgedragen aan de keuze van de behandeling. Bij 186 patiënten, die wij na een jaar evalueerden, bleek dit bij 38% van de patiënten het geval te zijn. Er waren geen verschillen tussen de verschillende vormen van kanker. In de Verenigde Staten wordt FDG PET al meer dan 10 jaar toegepast in de oncologie.

In mei van dit jaar werd in een gezaghebbend medisch tijdschrift een vergelijkbare studie gepubliceerd met recente data van bijna 23.000 patiënten uit 1179 centra in de Verenigde Staten. Sinds 2005 moeten zowel artsen, die een PET onderzoek aanvragen als de artsen die de PET scan beoordelen na afloop van het onderzoek een vragenlijst invullen indien de indicatie niet op de officiële indicatielijst staat en er dus geen ervaring mee is. Doen ze dit niet, dan wordt het onderzoek niet vergoed door de ziektekostenverzekeraar.

Bij 37% van de patiënten bleek het onderzoek informatie op te leveren, die mede aanleiding waren voor de behandelaar om het geplande beleid te wijzigen. Hoewel deze resultaten voorzichtig dienen te worden geïnterpreteerd, kan ik mij niet aan de indruk onttrekken dat het onderzoek het concept steunt dat ervaring alleen niet voldoende is.

Wat dient er dan toegevoegd te worden aan klinische ervaring?

Ik zal proberen dat te verduidelijken aan de hand een patiëntenvoorbeeld uit de praktijk.

Op figuur 2 ziet U de röntgenfoto van een man, die zich via de huisarts heeft gewend tot een longarts. Hij had al geruime tijd hoestklachten en later koorts als gevolg van een longontsteking. De foto laat in de rechter long een afwijking zien, die niet volledig verdween na een antibioticakuur.



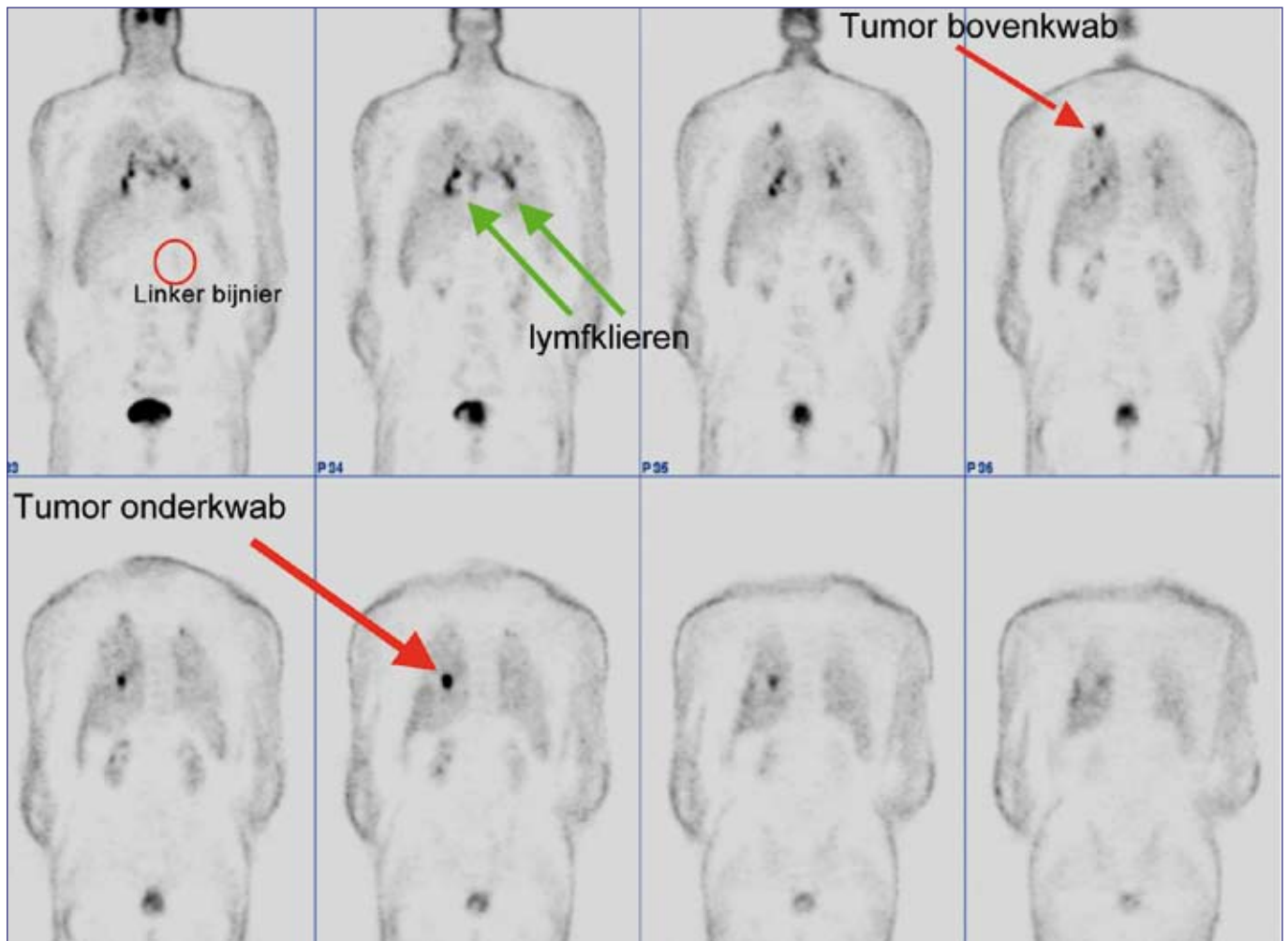
Figuur 2.

Uiteraard denkt de longarts daarom aan longkanker, waarbij er vermoedelijk tevens sprake is van een zogenaamde post-obstructie pneumonie: de tumor sluit een deel van de luchtwegen af en dat leidt vaak tot een ontsteking. Er wordt een bronchoscopie afgesproken om tot een diagnose te komen. Tijdens bronchoscopie ziet de longarts een verdachte tumor in de rechter onderkwab en neemt hiervan een bipt. Aansluitend wordt er een CT scan van de longen en bovenbuik afgesproken, om te onderzoeken of er sprake zou kunnen zijn van uitzaaiingen in lymfklieren in het mediastinum of in andere organen. Immers, de beste behandeling van longkanker is het operatief verwijderen van de tumor indien de uitbreiding beperkt is. De CT scan toont behalve de tumor in de onderkwab ook een afwijking in de bovenkwab van de rechter long. De tumor in de bovenkwab (te zien op het bovenste plaatje) en de onderkwab (het onderste plaatje) zijn ongeveer van gelijke grootte. De afwijking in de bovenkwab was op de röntgenfoto overigens lastig te zien geweest. Tevens toont de CT scan licht vergrote lymfklieren in het mediastinum, namelijk beiderzijds rond de trachea en in de hili van beide longen. Volgens internationale afspraak worden vergrote lymfklieren als verdacht beschouwd. Ten slotte is de linker bijnier vergroot. Radiologisch betreft het mogelijk een uitzaaiing, maar er zou ook sprake kunnen zijn van een (goedaardig) bijnieradenoom.

Indien er sprake is van uitzaaiingen (in het mediastinum of in andere organen) is de kans op curatie bij longkanker erg klein. Een PET scan wordt in dit geval niet aangevraagd, omdat het er alle schijn van heeft, dat er sprake is van een te ver gevorderd stadium van de ziekte om voor een in opzet curatieve operatie in aanmerking te kunnen komen. Het ziet er dus niet goed uit voor deze patiënt. Enkele dagen later ziet de longarts de patiënt in zijn spreekkamer. Intussen is ook de pathologische diagnose bekend, de tumor betreft een adenocarcinoom. In gedachten zie ik de longarts de patiënt aankijken, waarbij hij nog even zijn bril recht op zijn neus zet. De ongerustheid is van zijn gezicht af te lezen.

Volgens de landelijke richtlijn longcarcinoom dient de aanwezigheid van een metastase in principe pathologisch bevestigd te worden. Dus wordt er een punctie van de linker bijnier verricht, waarbij geen tumorcellen worden gevonden. Na overleg met de nucleair geneeskundige wordt besloten alsnog een PET scan te maken.

Op figuur 3 ziet u coronale coupes van het PET onderzoek. De bijnier, aangegeven met een rode cirkel op het plaatje links boven, toont inderdaad geen opname van FDG en dus geen aanwijzingen voor tumorinvasie. De tumoren in de onderkwab en de bovenkwab tonen wel duidelijk verhoogde glucose opname (rode pijlen). En dat geldt ook voor de mediastinale en vooral de hilaire lymfklieren aan beide zijden van het mediastinum (de groene pijlen). Tijdens de multidisciplinaire longbespreking wordt het probleem van deze patiënt



Figuur 3. FDG-PET scan (1 cm coupes, coronaal)

besproken. De longarts heeft ernstige twijfel heeft over de mogelijkheid van een in opzet curatieve behandeling.

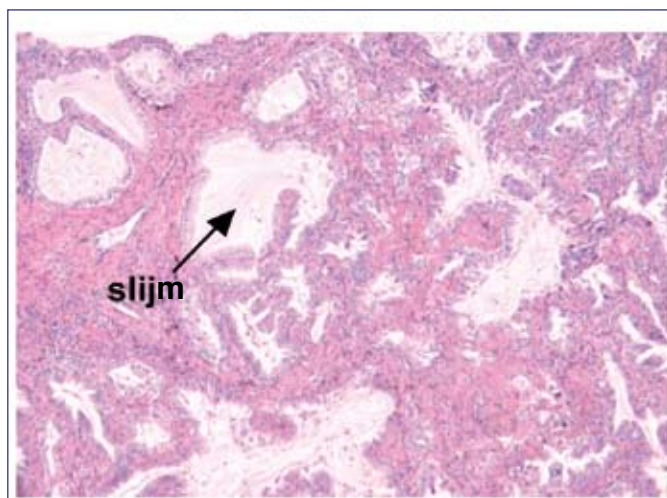
Op het eerste gezicht lijken de bevindingen van de PET scan de voorgevoelens van de longarts ook te bevestigen. Indien het rapport van het PET onderzoek sterke verdenking uitspreekt op het bestaan van metastasen in de bovenkwab en de verschillende lymfklierstations wordt de kans groot, dat er de longarts dit direct zal geloven, als ware het een uitspraak van een patholoog. Lymfklieren in de linker hilus kunnen niet zonder een grote operatieve ingreep worden gebiopteerd, maar uitzaaiingen in die klieren maken de patiënt wel incurabel. En indien de haard in de bovenkwab een uitzaaiing is van de tumor in de onderkwab is er ook sprake van gemetastaseerde ziekte.

Echter, hoewel de negatief voorspellende waarde van het onderzoek hoog is (vooral in het mediastinum), bewijst een positieve scan niet het tegendeel. Expertise en overredingskracht met betrekking tot de interpretatie van het PET onderzoek spelen nu een belangrijke rol met betrekking tot het verdere beleid. Zijn de afwijkingen in de bovenkwab

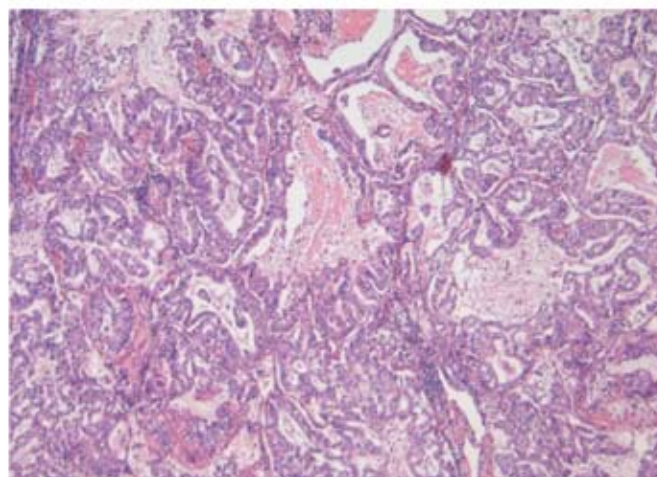
en de lymfklieren metastasen? De PET scan toont sterke aanwijzingen, dat dit niet het geval is.

Allereerst de "tumor" in de bovenkwab. Qua grootte is de afwijking vergelijkbaar met de tumor in de onderkwab. De mate van FDG opname is echter duidelijk minder. Dat past eerder bij een tweede primaire tumor met een lager glucoseverbruik of een ontsteking. En de opname van FDG in de lymfeklieren? Het symmetrische karakter van de opname past bij een specifieke ontsteking en wel sarcoidose. De ervaring aan de hand van correlatie met pathologische bevindingen leert, dat het dergelijke typische beelden op een PET onderzoek geeft, adenocarcinomen in de rechter onderkwab laten dit patroon meestal niet zien. Mede op basis van deze overwegingen werd deze patiënt alsnog geopereerd. De tumoren konden volledig worden verwijderd, waarbij pathologisch onderzoek liet zien dat er inderdaad sprake was van 2 verschillende primaire adenocarcinomen.

De tumor in de bovenkwab bleek onder de microscoop in tegenstelling tot de tumor in de onderkwab slijmvormend te



Tumor bovenkwab



Tumor onderkwab

zijn. Daarbij toonden de tumoren een verschillende mutatie in het DNA-profiel. Dit is vrijwel bewijzend voor het feit, dat de tumoren onafhankelijk van elkaar ontstaan zijn.

De lymfklieren, die werden verwijderd, toonden microscopisch het beeld van niet-verkazende granulomen, passend bij sarcoidose. Er was sprake van een complete resectie.

Wat kunnen we hiervan leren? Waar wil ik met dit voorbeeld naar toe? Ik wil nu een rol introduceren, welke in de basisopleiding tot arts in het VU medisch centrum (het zogenaamde VU compas) enkele jaren geleden is toegevoegd aan de eerder beschreven 7 competenties of rollen in het Canmeds-model, namelijk de rol van reflector. Prof. Bleeker, emeritus hoogleraar verloskunde en gynaecologie in het AMC en nauw betrokken bij de modernisering van de vervolgoopleidingen, gaf onlangs in het Nederlands tijdschrift voor medisch onderwijs een praktische definitie van reflexie. Reflexie is terugkijken op de dingen van de dag; wat ging er goed en wat kon beter? Het gaat hierbij dan onder andere om communicatie met patiënten en collegae en de kwaliteit van medische handelingen.

Hoewel deze manier van reflecteren voor beeldvormers uiteraard ook nuttig is, dienen wij hier nog een andere invulling aan te geven.

De juistheid van de interpretatie van beeldvormend onderzoek binnen de klinische context kan aan het eind van de dag meestal nog niet vastgesteld worden. En hoewel correlatie met anatomisch onderzoek heeft geleid tot meer vertrouwen bij beeldvormers en klinici, is met het rapporteren van bevindingen het werk nog niet af. Steeds weer dienen we ons de vraag te stellen: wat is er nog niet duidelijk en kunnen we aan de hand van dit onderzoek nog iets leren? Die informatie zal vaak pas weken tot maanden later duidelijk worden. De feedback wordt dan gegeven door follow-up onderzoeken of door het beloop van het ziektebeeld van een patiënt. Vaak echter wordt de feedback gegeven door de patholoog-

anoom. Daarom ben ik van mening, dat beeldvormers de banden met de pathologen dienen te intensiveren. De meerwaarde van multi-modality beeldvorming kan niet worden verzilverd zonder input van de PA. Andersom blijken in mijn ervaring ook pathologen bijzonder geïnteresseerd te zijn in metabole en anatomische informatie voor het beoordelen van de preparaten. Loop eens bij ze binnen en kijk met ze mee.

Het zal wellicht ongeloofwaardig overkomen, maar het zal niet de eerste keer zijn, dat de bevindingen van bijvoorbeeld PET onderzoeken een belangrijke bijdrage leveren bij de interpretatie van microscopische beelden.

Als diagnosten moeten we ons ook de rol van reflector eigen maken. Wat hiervoor nodig is, is een actieve opstelling in de dagelijkse praktijk. Behalve voor het klinische probleem van een individuele patiënt, dienen wij altijd oog te hebben voor aspecten, die kunnen bijdragen aan het sneller opbouwen van expertise. Een kleine aantekening in de agenda kan hier soms volstaan. Het jezelf aanleren van een open houding met interesse naar de relevantie van ervaringen of bevindingen wordt wel aangeduid met de term *mindfulness*, een relatief nieuwe term in het medisch onderwijs.

Deels op eigen initiatief (ingegeven door bezorgdheid over gebrek aan standaardisatie), deels gevraagd door derden (zoals de IKZ), heeft de afd. NG&PET research van het VUmc in Nederland het initiatief genomen om een vorm van gestructureerd cursorisch onderwijs te ontwikkelen. Het accent ligt op hier op vaardigheidstraining en scholing met betrekking tot de klinische betekenis van inzet van PET. Nadat onze belangstelling voor deze materie in 1998 en 1999 landelijk kenbaar was gemaakt was via PAOG cursussen, is sinds 2002 toegewerkt naar een 'skills-lab' format. Dit werd mede mogelijk gemaakt doordat vanaf de introductie van PET op de VU campus alle klinische PET verrichtingen in een diagnosecoderingssysteem zijn ondergebracht.

Dit is een unieke bron voor onderwijsdoeleinden. Mede door nauwe samenwerking met een aantal regionale ziekenhuizen (deels in studieverband, deels in samenwerking met de Integrale Kanker Centra) levert uitwisseling van klinische follow-up gegevens het sluitstuk dat nodig is om individuele patiëntencasussen te kunnen gebruiken voor onderwijsdoeleinden. Dergelijke initiatieven hebben geleid tot een netwerk van perifere collega's die zelf ook actief meedoen bij de analyse van observeervariatie. Het aantal indicaties voor PET is in beweging, zodat er behoefte is aan een systeem van voortgaande educatie, standaardisatie en toetsing. Indien het indicatie gebied een nieuwe dimensie krijgt, zoals de noodzaak van kwantitatieve informatie bij de evaluatie van respons op behandeling, maar er ook een variëteit aan PET scanners en –technieken is, blijkt ook inbreng van klinisch fysici noodzakelijk om standaardisatie en calibratie van die kwantitatieve informatie te borgen.

In eerste instantie waren onze trainingsprogramma's overigens nog gericht op bijscholing van zittende collega's, maar een dergelijke benadering lijkt ook geschikt voor de opleiding van medische specialisten.

Het moge duidelijk zijn, dat een 'PET module' ook noodzakelijk wordt voor radiologen en radiotherapeuten (al dan niet in opleiding).

Verder is het ondenkbaar dat bij sterk toenemende diagnostische mogelijkheden de klinische afnemers tijdens en na hun opleiding niet geschoold zouden moeten worden (al was het maar om ondoelmatig gebruik van dure testen te voorkomen). Daarbij speelt opnieuw de techniek een rol: de mogelijkheid om beelden overal en snel digitaal beschikbaar te hebben, is een fantastische ontwikkeling maar heeft ook risico's: behandelaars zouden een eigen (onjuiste) interpretaties aan beelden kunnen toekennen. Bij de huidige toenemende complexiteit van technieken is dat geen goede ontwikkeling. Mede daarom is op hun leest geschoeide scholing ook voor aanvragers een vereiste. Op dit moment is de afd. NG&PET research van het VUmc betrokken bij een aantal vormen van (bij)scholing van klinici, maar in samenspraak met de betreffende beroepsverenigingen zijn ook hier andere vormen van onderwijs noodzakelijk.

Dezelfde technische ontwikkeling van dataverkeer kan echter ook bijzonder goed helpen bij het cursorisch gestructureerd onderwijs. Op dit moment werkt het trainingsprogramma PET van het VUmc met workshops en 'huiswerk' waarvoor speciale software ontwikkeld is. Deze infrastructuur zou echter sterk zijn gebaat bij een digitale snelweg tussen ziekenhuizen, omdat het bij dergelijk onderwijs om zeer grote databestanden gaat (bij een PET-CT onderzoek gaat het bijvoorbeeld vaak om meer dan 1000 beelden). Die moeten lokaal wel uniform gepresenteerd en geïnterpreteerd kunnen worden. Alleen dan zal deze vernieuwing een goede bijdrage leveren aan de vaardigheidstraining (c.q. de toetsing).

Vanuit die achtergrond, en om diagnosten beter bewust te maken van het effect van hun bevindingen in het klinisch bedrijf, is in het VUmc daarom al geëxperimenteerd met trainingsprogramma's waarbij klinici en diagnosten bijeen gebracht zijn.

De vertrouwde meester-gezel relatie in de medische vervolgopleidingen, waarbij de leerling aan de hand van de meester 1op1 wordt voorbereid op zijn toekomst, behoort nog lang niet tot het verleden. Ook na invoering van het nieuwe leren zal het de hoeksteen blijven vormen van de opleiding tot specialist. Je kunt nu eenmaal geen ervaring opbouwen zonder veel gezien te hebben, zeker niet als beeldvormer. Ons nieuwe opleidingsplan verschilt in dat opzicht ook niet van de overige specialismen. Wel zullen de vorderingen van de AIOS met betrekking tot de verworven competenties strakker worden getoetst aan de fase van de opleiding. Uitbreiding van landelijk en regionaal cursorisch onderwijs en toetsing vormen hier een onderdeel van, evenals het persoonlijke portfolio. En de AIOS moet weten waartoe hij/zij wordt opgeleid. Daarom dient de rol van de beeldvormer en het belang van beeldvorming in de patiëntenzorg veel nadrukkelijker aan de orde te komen in het basiscurriculum.

Ik zie het als een uitdaging voor de komende jaren om niet alleen samen met gehele opleidingsgroep, maar met alle medewerkers van de afdeling NG&PET research van het VUmc van de modernisering een succes te maken. Ik hoop u duidelijk te hebben gemaakt, dat dit niet kan zonder intensieve samenwerking met vrijwel alle afdelingen van opleidingscentra, maar zeker ook niet zonder samenwerking in regionaal en nationaal verband. Ik hecht er dan ook aan te benadrukken, dat de introductie van PET diagnostiek in dit opzicht gelukkig al heeft geleid tot vele vruchtbare samenwerkingsverbanden en de dijken tussen radiologie en nucleaire geneeskunde heeft doorbroken.

Ik had u kunnen vertellen over fascinerende nieuwe tracers, die hun weg naar de patiëntenzorg wellicht in de misschien wel nabije toekomst zullen vinden. Mensen die mij goed kennen weten echter, dat ik vooral klinisch georiënteerd ben. FDG-PET onderzoeken zullen nog zeker enkele decennia een prominente rol spelen in de kliniek en vormen nu al bijna 30% van al onze verrichtingen. Toch wordt er nog niet optimaal gebruik gemaakt van de techniek.

Onderwijs is nu hot en nadrukkelijk in beeld. De roep om specifieke scholing en bijscholing van leden van de opleidingsgroepen en perifere specialisten wordt steeds luider. Skills labs zoals het klinisch trainingscentrum van het VUmc zijn bij uitstek geschikt om efficiënt expertise op te bouwen, namelijk als hulpmiddel om "reflectief leren" te verankeren in professioneel handelen. En we hebben even de tijd: de eerste specialist nieuwe stijl zal pas in 2014 zijn of haar opleiding afronden.

En de timing is ook om een andere reden belangrijk. Steeds meer behandelaars eisen uniformiteit in de verslaglegging van diagnostische onderzoeken. Ook internationaal wordt nu gewerkt aan het opstellen van richtlijnen voor het beoordelen van FDG-PET onderzoeken. Voor patiënten met agressieve lymfomen na de behandeling bijvoorbeeld wordt aanvullende behandeling gekoppeld aan de uitslag van de PET scan. Internationaal is afgesproken de uitslag van een PET scan dichotoom te maken: een onderzoek is positief of negatief, er is geen ruimte meer voor twijfel. Dat maakt ons nu al vaak onzeker, maar ieder nadeel heeft zijn voordeel. Onzekerheid in de praktijk blijkt een van de belangrijkste bronnen van

motivatie voor bijscholing en voor het implementeren van richtlijnen.

Kwaliteit verkoopt zichzelf niet. Wetenschappelijk bewijs wel, zeker in een tijd van evidence based medicine. Het gevalideerde patiëntenmateriaal, dat wij tot onze beschikking hebben in combinatie met de setting van onderwijs in een skills-lab omgeving leent zich voor het onderzoeken van effectiviteit van onderwijs. Aantonen van een gunstige invloed op vooral observeervariatie vormt hierbij voor mij een uitdaging voor de komende jaren. 

Titel: Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007 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.	Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007  Commissie Kwaliteitsbevordering
--	--

Toevoeging aan de richtlijn Schildklier carcinoom op Oncoline

Dr. C.C.M. Beerendonk¹Prof. dr. W.J.G. Oyen²Prof. dr. T.P. Links³

¹afdeling Verloskunde & Gynaecologie UMC St. Radboud Nijmegen

²afdeling Nucleaire Geneeskunde UMC St. Radboud Nijmegen voor de IKO tumorwerkgroep schildklier carcinoom

³afdeling Endocrinologie UMC Groningen, namens de CBO werkgroep "Richtlijn schildklier carcinoom"

De richtlijn Schildklier carcinoom die op Oncoline (www.oncoline.nl) is te raadplegen, is uitgebreid. Op initiatief van de IKO tumorwerkgroep schildklier carcinoom is een hoofdstuk toegevoegd over de invloed van hoge dosis I-131 op de mannelijke fertiliteit. Eén van de aanbevelingen is dat mannen met schildklier carcinoom en (mogelijk) toekomstige kindwens cryopreservatie van semen aangeboden dienen te krijgen, zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose en voorafgaand aan hun eerste I-131 dosis. Hoewel de bewijsvoering niet sterk is, en aanvullingen hierop op korte termijn ook niet te verwachten zijn - kunnen de consequenties voor desbetreffende patiënten groot zijn, zodat de werkgroep de aanbeveling als onderstaand in de richtlijn heeft opgenomen. Het is een eenvoudig te implementeren voorzorgsmaatregel bij een klein deel van de patiënten met schildklier carcinoom, - een zeldzame maligniteit met een veelal goede prognose -. Overigens dient te worden vermeld dat voor vrouwen geen voorzorgsmaatregelen worden geadviseerd. De volledige tekst volgt hieronder:

Invloed van hoge doses I-131 op de mannelijk fertiliteit

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur zijn er duidelijke aanwijzingen dat behandeling met hoge doses I-131 invloed heeft op de gonadale functie bij mannen. Na behandeling treedt er een veelal passagère stijging op van de gonadotrofinen LH en FSH (Wichers 2000, Hyer 2002, Rosario 2006). Bij cumulatief hoge doses I-131 werd bij een derde van de mannen oligospermie gevonden (Rosario 2006). Het probleem bij deze studies is dat gegevens over de zaadkwaliteit voorafgaand aan de ziekte ontbreken. Rosario heeft wel 3 groepen onderscheiden op basis van de hoogte van de cumulatieve dosis I-131.

Conclusies

Niveau 3

Gonadotrofines stijgen tenminste passagère na I-131 doses.

B Rosario 2006

C Wichers 2000 en Hyer 2002

Niveau 3

Oligospermie wordt regelmatig gevonden na cumulatief hoge doses I-131 in vergelijking met lage doses.

B Rosario 2006

Overige overwegingen

In principe is ongewenste mannelijke infertiliteit ten gevolge van behandeling van maligniteiten eenvoudig te ondervangen door cryopreservatie van semen vóór start van de behandeling. Het is een relatief eenvoudige procedure, die reeds routinematig wordt uitgevoerd bij alle chemotherapeutische behandelingen, die invloed hebben op de mannelijke fertiliteit.

Bij patiënten met schildklier carcinoom doet zich het probleem voor dat de indicatie voor herhaalde behandeling met hoge doses I-131 in de regel pas gesteld wordt nadat reeds één of meerdere doses I-131 zijn toegediend. Het is duidelijk, dat het aanbieden van cryopreservatie aan alle mannelijke patiënten

na verloop van tijd overbodig blijkt te zijn. Bij een deel van de mannen zal de fertiliteit ondanks I-131 behandeling behouden blijven, met name als er slechts éénmalig een ablatiedosis I-131 geïndiceerd blijkt. Dit is echter op voorhand niet betrouwbaar te voorspellen. Omdat het qua volume een kleine groep patiënten betreft (ongeveer 150 patiënten per jaar in Nederland in 40 ziekenhuizen), verdient het aanbeveling om cryopreservatie aan te bieden aan alle mannelijke schildkliercarcinoompatiënten met potentiële kindervens vóór de start van de I-131 behandeling. Cryopreservatie nadat reeds één of meerdere doses I-131 zijn toegediend is ongewenst, omdat de testiculaire stamcellen dan reeds aan straling zijn blootgesteld.

Logistiek

Het optimale moment voor cryopreservatie is zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose schildkliercarcinoom:

1. Diagnose schildkliercarcinoom op basis van cytologische punctie: cryopreservatie vóór de totale thyreoïdectomie.
2. Diagnose schildkliercarcinoom na de diagnostische hemithyreoïdectomie: cryopreservatie voorafgaande aan de totale thyreoïdectomie.
3. Indien op deze momenten geen cryopreservatie heeft plaatsgevonden is een later tijdstip (hoewel minder optimaal) ook nog mogelijk:
4. Cryopreservatie zo spoedig mogelijk na de totale thyreoïdectomie. Het interval dient zo kort mogelijk te zijn in verband met de hypothyreote status die nagestreefd wordt ten behoeve van de I-131 nabehandeling.
5. Cryopreservatie ten tijde van het consult nucleaire geneeskunde voorafgaand aan de I-131 behandeling. Dit

moment dient als laatste vangnet beschouwd te worden aangezien patiënten nu diep hypothyreoot zijn, hetgeen negatieve effecten kan hebben op de kwaliteit van het semen (Buitrago 1987)

Aanbeveling

Mannen met schildkliercarcinoom en (mogelijk) toekomstige kindervens dienen cryopreservatie van semen aangeboden te krijgen zo spoedig mogelijk na het stellen van de diagnose en voorafgaand aan hun eerste I-131 dosis.

Prospectief onderzoek naar het effect van verschillende doses I-131 op de mannelijke fertiliteit wordt aanbevolen.

Literatuur

1. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmuüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 2000;27:503-507.
2. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I-131 therapy for thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf. 2002;56:755-758.
3. Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Borges MA, Guimaraes VC, Purisch S. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. Thyroid. 2006;16:667-670.
4. Buitrag JM, Diez LC. Serum hormones and seminal parameters in males with thyroid disturbances. Andrologia 1987;19:37-41.

Voor meer informatie verwijzen we u naar het desbetreffende hoofdstuk op Oncoline: Richtlijn Schildkliercarcinoom: invloed I-131 op mannelijke fertiliteit 

**Dr. L. B. Been**

28 mei 2008
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. Dr. H. J. Hoekstra
Prof. Dr. P. H. Elsinga

Imaging proliferation with ^{18}F -FLT-PET: therapy evaluation studies

^{18}F -fluoro-3'-deoxy-3'-L-thymidine (^{18}F -FLT) is a relatively new tracer for positron emission tomography (PET). Its uptake reflects the activity of thymidine kinase 1 (TK1), which is a principle enzyme of DNA synthesis. Therefore, ^{18}F -FLT acts as a proliferation tracer, offering high potential for tumor grading and therapy evaluation.

In this thesis, several aspects of this tracer have been investigated in different tumor types, however, the emphasis in this thesis lies on the evaluation of therapy with ^{18}F -FLT.

In **Chapter 2** the currently available literature on ^{18}F -FLT is reviewed. Three different aspects of ^{18}F -FLT have been described in the literature: firstly, the ability to visualize malignant tissues (detection and staging). When compared with ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT uptake is lower in almost all tumor types, leading to lower sensitivity for primary tumor lesions and metastases. Secondly, the value of ^{18}F -FLT as a proliferation tracer (correlations with histopathological proliferation markers) has been investigated by different research groups. ^{18}F -FLT shows strong correlations with different proliferation markers. Thirdly, the evaluation of response to anti-cancer treatment with ^{18}F -FLT. The currently available literature shows that ^{18}F -FLT can reflect the decrease in proliferative activity early after therapy.

The feasibility of ^{18}F -FLT to visualize breast cancer is investigated in **Chapter 3**. Ten patients with breast cancer underwent ^{18}F -FLT-PET. Eight out of ten primary tumors (80%) were visualized with ^{18}F -FLT-PET. Overall uptake was low ($_{\text{mean}} \text{SUV}$ 1.7 and T/NT 5.0). Seven out of ten patients had axillary lymph node metastases ranging in size from isolated tumor cells to two centimeters. ^{18}F -FLT showed only uptake in the two large (2 cm) and clinically apparent (palpable) lymph node metastases.

We concluded that ^{18}F -FLT-PET is not indicated in the detection of breast cancer. For staging the axilla, the sentinel lymph node biopsy is superior to any PET study, owing to the limited spatial resolution of PET.

Chapter 4 is an in vitro study in which different PET tracers are evaluated in C6 glioma cells with respect to their response

to three forms of chemotherapy. ^{18}F -FLT was compared with ^{11}C -choline, ^{11}C -methionine, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FE-SA5845 and ^{11}C -SA4503. Cells were treated with doxorubicin, cisplatin and 5-fluorouracil.

The uptake of the two sigma ligands and ^{11}C -choline was strongly increased after chemotherapy, possibly reflecting active cellular membrane repair. ^{18}F -FDG uptake showed little or no changes after chemotherapy, whereas ^{18}F -FLT and ^{11}C -methionine showed a rapid decreased accumulation. Uptake of these tracers was related to the S-phase fraction. Cisplatin treatment caused inhibition of ^{11}C -methionine transport across the cell membrane. Doxorubicin treatment caused a more rapid decline in ^{18}F -FLT uptake than the percentage of cells in S-phase, probably because of the depletion of adenosine triphosphate, a necessary cofactor for phosphorylation by thymidine kinase 1.

We concluded that all six PET tracers showed different uptake kinetics after chemotherapy. ^{11}C -methionine and ^{18}F -FLT acted as proliferation tracers, whereas ^{18}F -FDG reflected the number of viable cells. The accumulation of the two sigma receptor ligands and ^{11}C -choline reflected active membrane repair. We can conclude that ^{18}F -FLT is useful for monitoring response to treatment at an early stage.

In **Chapter 5**, ten patients with soft tissue sarcomas, treated with hyperthermic isolated limb perfusion (HILP), underwent ^{18}F -FLT-PET before and after HILP. Before HILP, all tumors were clearly visible on ^{18}F -FLT-PET ($_{\text{mean}} \text{SUV}_{\text{max}}$ of 3.5). Uptake correlated with mitotic index of the tumors ($r=0.82$, $P=0.004$). After HILP, uptake decreased significantly ($P=0.008$ and $P=0.002$ for SUV_{max} and SUV_{mean} respectively). Histopathological examination showed that all but one tumor showed necrosis after HILP (ranging from 10-99%). Tumors with high initial ^{18}F -FLT uptake showed better response to HILP ($r=0.64$, $P<0.05$).

Although ^{18}F -FLT-PET did not directly influence the decision whether to perform a local resection or an amputation, ^{18}F -FLT-PET was able to show the heterogeneity of these tumors after therapy. This supports our opinion that ^{18}F -FLT is a tracer that monitors the response to anti-cancer treatment by visualizing the proliferation activity of tumor cells.

Chapter 6 describes ^{18}F -FLT-PET in patients with metastatic nonseminomatous testicular germ cell tumors. Some of these patients have residual retroperitoneal tumor mass after chemotherapy. This tumor mass can consist of teratoma or vital carcinoma (which should be resected) or fibrosis or necrosis (which does not need further treatment). Until now, no PET tracer has been able to reliably differentiate between these components.

In our study, ten patients underwent ^{18}F -FLT-PET before and after chemotherapy. Overall uptake in metastatic retroperitoneal lesions before chemotherapy was low with a SUV_{mean} of 2.3. In four patients, lesions were clearly visible on ^{18}F -FLT-PET, five lesions showed only moderate ^{18}F -FLT uptake and one lesion was not visualized. Physiological uptake in the pyelum and ureter can be mistaken by uptake in retroperitoneal tumor mass. Fusion of PET images with conventional imaging techniques increases anatomical information and thereby helps interpretation.

After chemotherapy, six patients underwent surgical resection of the residual retroperitoneal tumor mass. There were no patients with viable tumor in the retroperitoneal tumor mass. In four patients, only fibrosis and necrosis was found, whereas in two patients, retroperitoneal tumor mass consisted of fibrosis and mature teratoma. These lesions were 3.5 and 6.1 cm in largest diameter. No ^{18}F -FLT uptake was demonstrated in these lesions.

We concluded that metastatic nonseminomatous testicular germ cell lesions can be visualized by ^{18}F -FLT-PET, however, sensitivity is low and interpretation of scans is hampered by physiological ^{18}F -FLT uptake in this region. After chemotherapy, ^{18}F -FLT showed no uptake in two lesions containing mature teratoma. There were no patients with vital carcinoma after chemotherapy. Therefore, it remains uncertain whether ^{18}F -FLT will have advantages over other tracers in detecting vital carcinoma in residual retroperitoneal tumor masses.

Chapter 7 describes a study in which ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG are compared in patients with laryngeal cancer undergoing curative radiotherapy. Fourteen patients with primary laryngeal cancer underwent ^{18}F -FLT-PET and ^{18}F -FDG-PET before and after radiotherapy. Before radiotherapy, both ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG detected twelve out of fourteen tumors (sensitivity 86%). However, overall ^{18}F -FDG uptake was significantly higher as compared with ^{18}F -FLT (SUV_{max} : 4.5 vs. 2.4 ($P=0.002$); SUV_{mean} : 3.4 vs. 1.9 ($P=0.002$)). Surprisingly, both tracers showed increased uptake in the thyroid gland of a patient, suffering from Hashimoto's disease. Furthermore, ^{18}F -FDG detected a medullary thyroid carcinoma, whereas ^{18}F -FLT did not show increased tracer uptake in this malignancy.

Post-treatment studies were performed in ten out of fourteen patients. Three patients had residual tumor at the time of post-treatment scanning. ^{18}F -FDG detected two out of three tumors, ^{18}F -FLT was positive in only one tumor. ^{18}F -FLT did not produce false-positive post-treatment scans, whereas ^{18}F -FDG

was false-positive in one.

We concluded that ^{18}F -FLT uptake was lower than ^{18}F -FDG uptake in laryngeal cancers, although sensitivity was 86% for both tracers. After treatment, ^{18}F -FLT seemed less sensitive in detecting residual cancer, whereas ^{18}F -FDG-PET produced a false-positive scan. Although this was a small patient study, based on these results, it is probably not safe to regard a patient having a negative ^{18}F -FDG or ^{18}F -FLT scan as having no residual tumor. Therefore, biopsies are still needed.

Overall conclusions

Detection and staging

Overall uptake of ^{18}F -FLT was low in most tumor types, and in direct comparison with ^{18}F -FDG, uptake of ^{18}F -FLT is lower in almost all cases. There are several possible explanations. Firstly, the affinity of ^{18}F -FLT for the pyrimidine transporter is lower as compared with thymidine, owing to the halogen substitution in the 3' position. Therefore, in competition with endogenous thymidine, ^{18}F -FLT uptake will be less.

Secondly, there is a 30% less affinity of ^{18}F -FLT for TK1 as compared with thymidine. For PET imaging, only low doses of ^{18}F -FLT are injected, resulting in a preferable uptake and phosphorylation of thymidine over ^{18}F -FLT.

A third explanation for the overall low uptake of ^{18}F -FLT is the fact that tumor cells vary in respect of the relative contributions of the salvage pathway and the de novo pathway of DNA synthesis. ^{18}F -FLT shows uptake in those tumor cells that use the salvage pathway. Therefore, ^{18}F -FLT uptake is not reliable in tumor cells that use the de novo pathway.

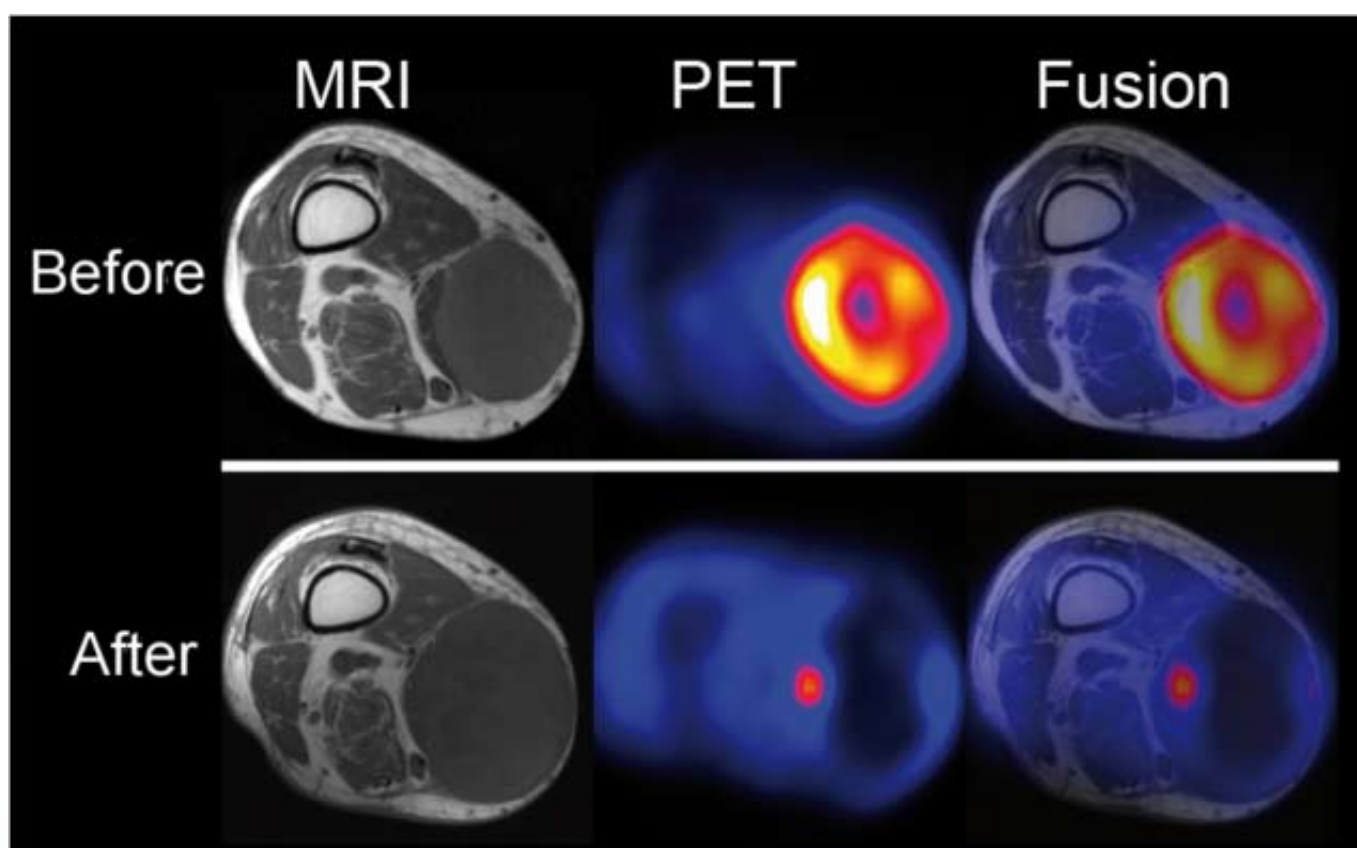
Finally, it is well known that malignancies induce an inflammatory response and that tumors consist not only of malignant cells, but also of inflammatory cells. ^{18}F -FLT will probably show uptake only in the malignant cells of tumors, whereas ^{18}F -FDG will show uptake both in the malignant and the inflammatory cells.

It is unclear what the value of ^{18}F -FLT is in the detection and staging of tumors. The low overall uptake as compared with ^{18}F -FDG will make it less attractive. Further research will have to focus on finding tumors that do exhibit high ^{18}F -FLT uptake or finding ways to improve ^{18}F -FLT uptake.

Monitoring response to therapy

The early evaluation of the effect of a certain treatment modality is very important. Treatment evaluation using standard conventional imaging modalities relies on changes in tumor size. It may take weeks to months for the tumor to shrink (as a sign of response) or to grow (as a sign of progression). The increased or decreased uptake of PET tracers is a faster and biologically more logical method. Several studies have focussed on the value of ^{18}F -FLT to measure the response to therapy. Some chemotherapeutic agents interfere with DNA synthesis. For example, 5-fluorouracil treatment results in S phase accumulation and shuts down the de novo pathway, leading to a compensatory

upregulation of the salvage pathway and therefore an increase in ^{18}F -FLT uptake. Our own data showed the same pattern for ^{18}F -FLT after 5-fluorouracil treatment. After doxorubicin treatment, a rapid decline was observed and after cisplatin treatment, no change was seen in the first four hours, after which a less rapid decline occurred. In comparison with other tracers, ^{18}F -FLT showed the most rapid reaction. We believe that ^{18}F -FLT shows promise in evaluating the effect of treatment at an early stage. Clinical studies will have to confirm these preclinical data. 



FLT-PET, MRI and software fusion images of a high grade sarcoma of the upper leg before and after isolated limb perfusion with TNF α and melphalan.

STELLING

‘De geneeskunde heeft zo’n enorme ontwikkeling doorgemaakt dat er nagenoeg geen gezond mens meer is’ (Aldous Huxley)

**Dr. F. van der Zant**

4 december 2008
 Faculteit Geneeskunde
 Universiteit Utrecht

Promotor:
 Prof. dr. J.W.J. Bijlsma

Co-promotor:
 Prof. dr. J.W.G. Jacobs

Radiation synovectomy of the ankle, knee and upper extremity joints

Inleiding

Artritis of synovitis is een veel voorkomende aandoening. De symptomen van artritis worden in eerste instantie behandeld met 'niet-steroidale anti-inflammatoire drugs' (NSAIDs) en 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs), waaronder 'biologicals', glucocorticoiden (GCs), en intraarticulaire GC injecties. Naast medicamenteuze therapie wordt fysiotherapie, ergotherapie, spalken en veranderingen in leefstijl geadviseerd. In een late fase kan een corrigerende gewrichtsoperatie noodzakelijk zijn. Wanneer de synovitis ondanks conventionele therapie persisteert is synovectomie een optie. Radiosynoviorthese (RSO) wordt al decennia toegepast. Macrofaagachtige synoviocyten en fagocyterende ontstekingscellen in het subsynoviale stroma fagocyteren de in het gewricht toegediende kleine, met β -emitterende isotopen gelabelde deeltjes. Radiatie van het synovium resulteert in necrose van de synoviocyten en ontstekingscellen, en celproliferatie wordt geremd.

$^{90}\text{Yttrium}$, $^{169}\text{Erbium}$ en $^{186}\text{Rhenium}$ colloïden zijn de enige voor RSO commercieel verkrijgbare isotopen en worden door de European Association of Nuclear Medicine (EANM) aanbevolen.

Hoofdstuk I

Het effect, duur van effect en veiligheid van RSO van het tibiotarsale gewricht in patiënten met persisterende synovitis is retrospectief bestudeerd. Het effect van 54 achtereenvolgende RSO's in 40 patiënten (28 vrouwen, 12 mannen), gemiddelde leeftijd 58 jaar, (min. 33 – max. 76 jaar) is gescoord in 3 categorieën:

1. geen effect, persisterende synovitis of slechts minimale reductie van de zwelling en/of pijn,
2. matig effect, significante reductie van de zwelling en pijn en verbetering van functie
3. goed effect, complete of vrijwel complete remissie van de synovitis.

In 12 (=22%) van de 54 behandelde gewrichten is geen effect gevonden. Bij 12 van de behandelde (=22%) was het effect matig met een gemiddelde duur van het effect van 34 maanden (min. 12 – max. 49). Onder 30 van de behandelde (=56%) was het effect goed met een gemiddelde duur van

het effect van 41 maanden (min. 21 – max. 75). Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd. De gemiddelde lekkage $\pm$ standaard deviatie (SD) voor alle procedures, was $2,4 \pm 3,0\%$ voor lekkage naar de lymfeklieren en $0,8 \pm 1,7\%$ voor lekkage naar de lever. In de 3 effect categorieën waren geen significante verschillen in lekkage. De stralingsdosis voor het synovium was afhankelijk van de hoeveelheid lekkage, 2,76 tot 3,05 Gray (Gy). De maximale dosis voor een enkele lymfeklier is geschat op 35 Gy en de maximale dosis voor de lever op 0,0075 Gy.

Hoofdstuk II

In een gerandomiseerde, dubbel blinde, placebo gecontroleerde studie, is de klinische effectiviteit van RSO plus GC (groep A), vergeleken met de klinische effectiviteit van placebo plus GC (groep B), in persisterende synovitis van gewrichten van de bovenste extremiteit. De duur van de studie was 12 maanden. Om het klinische effect te evalueren is een 'change composite index' (CCI) berekend. De CCI bestaat uit de verandering van 6 klinische parameters in de tijd. De CCI kan variëren van 0 (geen effect) tot 12 (maximale effect). RSO is succesvol indien $\text{CCI} \geq 6$, en is niet effectief indien $\text{CCI} < 6$. Achtentig intra-articulaire injecties bij 44 patiënten (23 vrouwen, 21 mannen) zijn geanalyseerd, 37 met radionuclide plus GC en 31 met placebo plus GC. Reumatoïde artritis (RA) was de meest gestelde diagnose, $\pm 70\%$ bij alle patiënten. De resultaten van radionuclide plus GC in 20 radiocarpale gewrichten, 8 elleboog gewrichten, 2 glenohumerale gewrichten, 2 metacarpofalangeale gewrichten en 5 proximale falangeale gewrichten zijn vergeleken met dat van placebo plus GC in 20 radiocarpale gewrichten, 8 elleboog gewrichten, 1 glenohumerale gewricht, 3 metacarpofalangeale gewrichten en 2 proximale falangeale gewrichten. Eén patiënt is overleden aan een niet RSO gerelateerd hartinfarct.

Zes maanden na de injectie is het effectpercentage 69% (25 van de 36) met CCI van $6,7 \pm 3,2$ in groep A en 29% (9 van de 31) met CCI van $3,3 \pm 3,8$ in groep B ($p=0,001$ en $p=0,001$). Twaalf maanden na de injectie is het effectpercentage 69% (25 van de 36) in groep A en 29% (9 van de 31) in groep

B ($p=0,004$). De gemiddelde CCI na 12 maanden is $6,8 \pm 3,3$ voor groep A en $4,2 \pm 4,7$ voor groep B ($p=0,046$). De patiënten hebben geen therapie gerelateerde klachten gerapporteerd en er zijn ook geen lichamelijke effecten tijdens de klinische bezoeken geconstateerd. Er zijn geen correlaties tussen de gemiddelde CCI na 6 maanden en de uitgangskarakteristieken gevonden.

Hoofdstuk III

Prospectief is de invloed van lekkage uit het gewricht naar niet doelorganen op het therapeutische effect van RSO bestudeerd. De effectpercentages en CCI's zijn na 6 en 12 maanden na intraarticulaire injectie bepaald. Zevenendertig RSO's bij 31 patiënten zijn verricht. Eén patiënt is overleden aan een niet RSO gerelateerd hartinfarct. Het effectpercentage na 6 maanden is 25 van de 36 (69%) met een gemiddelde CCI van $6,7 \pm 3,2$ en het effectpercentage na 12 maanden is 25 van de 36 (69%) met een gemiddelde CCI van $6,8 \pm 3,3$. In 25 van de 37 verrichtte RSO's is lekkage naar lymfeklieren en lever/milt gevonden. De gemiddelde lekkage naar lymfeklieren was $1,7 \pm 2,7\%$ (min. 0 max. 9,9%). De mediaan voor lekkage naar lever/milt was 0,2% (min. 0 max. 6,8%). Zes maanden na RSO is in 5 van de 11 gevallen (45%) niet succesvolle RSO's lekkage opgetreden en in 20 van de 25 (80%) succesvolle RSO's ($p=0,06$). De gemiddelde lekkage naar lymfeklieren was $0,4\% \pm 0,7\%$ voor niet succesvolle RSO's versus $2,4\% \pm 0,8\%$ voor succesvolle RSO's ($p=0,03$). De mediaan voor lekkage naar de lever/milt was 0% voor niet succesvolle RSO's en 0,3% voor succesvolle RSO's ($p=0,4$). Lekkage in RSO met ^{169}Er was significant lager dan in RSO met ^{186}Re : gemiddelde lekkage naar lymfeklieren van $0,11 \pm 0,3\%$ voor ^{169}Er versus $2,1 \pm 2,8\%$ voor ^{186}Re ($p=0,001$). De mediaan voor lekkage naar lever/milt was 0% voor ^{169}Er versus 0,5% voor ^{186}Re ($p=0,006$). In slechts 1 van de 7 (14%) RSO's met ^{169}Er is lekkage naar niet doelorganen opgetreden versus 20 van 30 (80%) RSO's met ^{186}Re . Correlatie met lekkage naar lymfeklieren was alleen significant voor leeftijd op het moment van injectie ($r=-0,58$, $p=0,0001$).

Hoofdstuk IV

De invloed van de intra-articulaire distributie van ^{90}Y en van lekkage uit het gewricht op het klinisch effect van RSO van de knie is in een Nederlandse gerandomiseerde, multicenter klinische trial bestudeerd.

Distributie is gescoord als:

- I. diffuus
- II. voornamelijk diffuus
- III. voornamelijk focaal, maar ook diffuus
- IV. focaal

Voor sommige analyses zijn de classificaties I en II samengevoegd tot voornamelijk diffuus en de groepen III en IV tot voornamelijk focaal. Onder 69 patiënten zijn 78 RSO's uitgevoerd; bij 9 patiënten zijn beide knieën behandeld. De patiënten leden voornamelijk aan ongedifferentieerde

artritis (42%) of RA (28%). De distributie van ^{90}Y was voornamelijk diffuus in 54% van de gevallen en voornamelijk focaal bij 46%. Het klinisch effect verschilde niet significant tussen de 2 groepen. Succespercentages waren 40% voor voornamelijk diffuus, versus 56% voor voornamelijk focaal, en de CCI was 5 ± 3 voor voornamelijk diffuus versus 6 ± 4 voor voornamelijk focaal. CCI correleerde niet met de 4 classificaties en kon niet voorspeld worden door distributie. Er is geen lekkage naar de lymfeklieren aangetoond. De gemiddelde lekkage naar de lever was $0,4 \pm 0,7\%$ en naar de milt $1,1 \pm 1,2\%$. Lekkage naar de lever was significant lager bij voornamelijk diffuse distributie: $0,2 \pm 0,4\%$ versus $0,9 \pm 0,8\%$ voor voornamelijk focale distributie, $p<0,0001$. De resultaten voor lekkage naar de milt zijn: $0,6 \pm 0,4\%$ voor voornamelijk diffuse distributie versus $1,6 \pm 1,3\%$ voor voornamelijk focale distributie, $p=0,04$. Het klinisch effect correleerde niet met lekkage. Distributie (classificaties I-IV) correleerde met lekkage naar de lever ($r=0,68$, $p<0,001$) maar niet met lekkage naar de milt.

Hoofdstuk V

In een systematisch review met meta-analyse is de effectiviteit van RSO met ^{169}Er , ^{186}Re of ^{90}Y geanalyseerd. De inclusiecriteria waren: 1. artikelen gepubliceerd in het Engels, 2. minimale follow-up van 6 maanden, 3. vermelding van gewrichtsziekte, en 4. uitkomst van minimaal 5 RSO's. De geïncludeerde artikelen zijn gescoord op kwaliteit volgens Oxford Centre of Evidence-based Medicine levels (level 1 systematisch review tot level 5 expert opinie) voor bewijs voor therapie studies (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>). Meta-analyse van level 1b en 2b studies zijn uitgevoerd met statische software CMA v 2. Zeventig studies zijn geïncludeerd (4 level 1b, 15 level 2b and 51 level 4). De beschreven succespercentages variëren van 69 - 100% voor ^{169}Er / ^{186}Re -RSO na 6 maanden en van 54 - 100% na ≥ 12 maanden. Voor ^{90}Y -RSO zijn de succespercentages 24 - 100% na 6 maanden en 29 - 94% na ≥ 12 maanden. Voor de meta-analyse zijn studies samengevoegd waarin het effect van RSO werd vergeleken met het effect van intra-articulair fysiologisch zout of GC. De kansratio dat na 6 maanden RSO van de knie met ^{90}Y beter is dan fysiologisch zout of GC bedraagt 4 (betrouwbaarheidsinterval (CI) van 95% 1.2-14), $p=0,02$. Echter na 12 maanden bedraagt de kansratio 1.7 (CI 95% 0.69-4), $p=0,26$. De kansratio's voor RSO van de kleinere gewrichten met ^{169}Er / ^{186}Re vergeleken met controle bedragen 2 (CI 95% 0.66-6), $p=0,22$ na 6 maanden en 2 (CI 95% 1.09-3.5), $p=0,03$ na 12 maanden. De verschillen tussen de studies zijn groot, hetgeen de betrouwbaarheid van de kansratio's niet ten goede komt.

Conclusie

Samenvattend, RSO van de enkel en gewrichten van bovenste extremiteit na falen op een poliklinische GC-injectie is een effectieve behandeling. RSO van de knie is minder effectief. Kenmerken van patiënten kunnen het effect van RSO niet

voorspellen. Lekkage en ongelijke verdeling zijn klinisch niet van belang en verminderen het effect van RSO niet. 

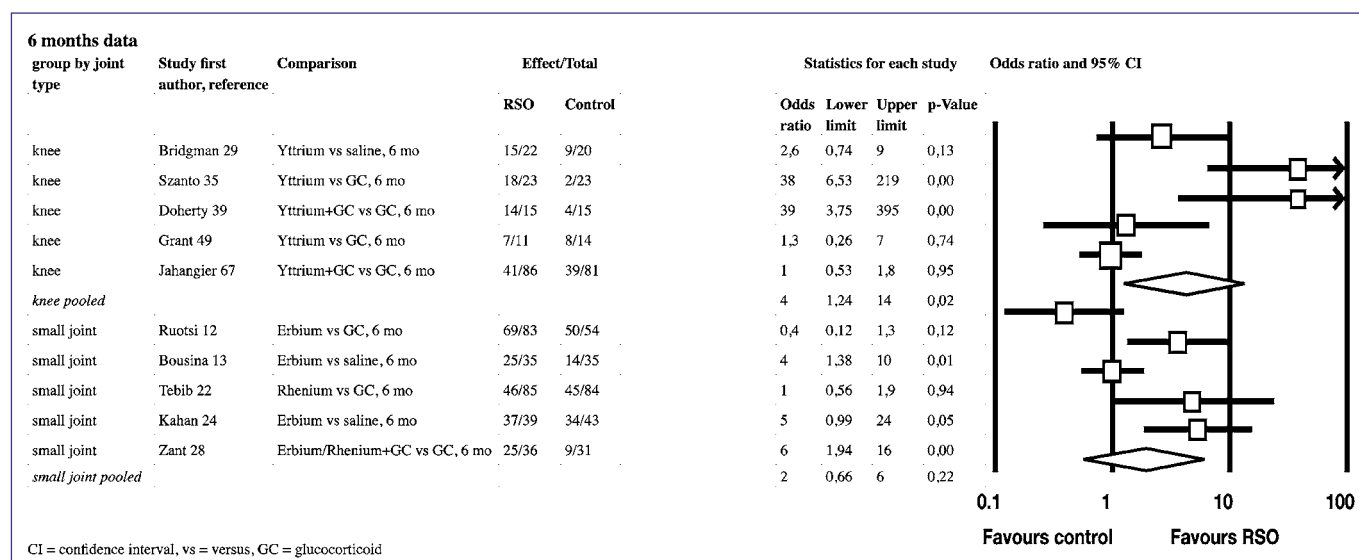


Figure 1. Random effects model of isotope±GC versus saline or GC at 6 months

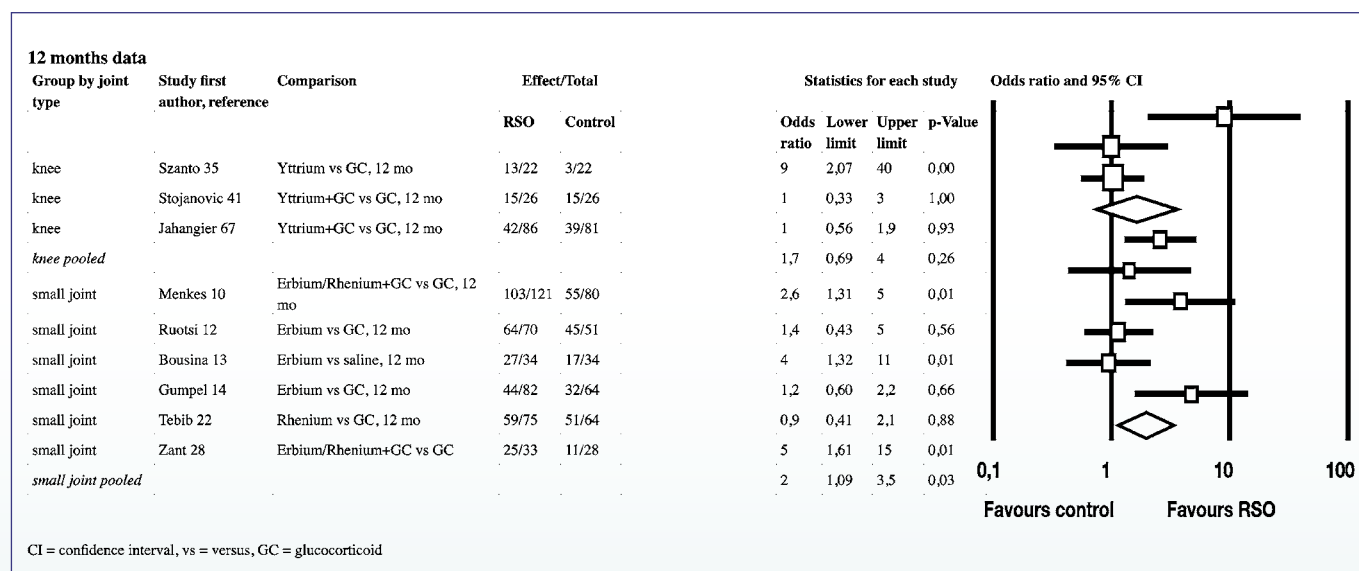


Figure 2. Random effects model of isotope±GC versus saline or GC at 12 months

STELLING

Radiosynoviorthese is effectief.

Lekkage en verdeling in het gewricht zijn klinisch niet van belang.

**Dr. J.A.P. Leijte**

29 mei 2009
VU medisch centrum

Promotor:
Prof.dr. S. Horenblas

Co-promotor:
Dr. O.E. Nieweg

Staging, treatment and follow-up of penile carcinoma

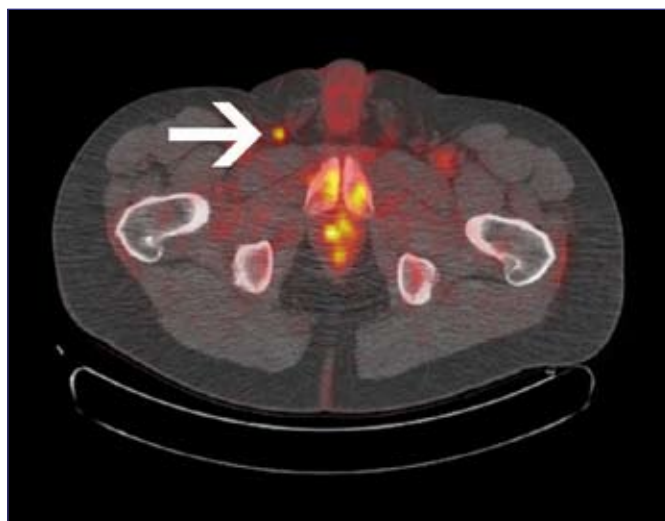
Peniscarcinoom is een zeldzame ziekte in de Westerse wereld. In Nederland worden er rond de 100 nieuwe gevallen gediagnosticeerd per jaar. Meer dan 95% van de peniscarcinomen is een plaveiselcelcarcinoom. Dit type tumoren heeft een lymfogeen metastaseringspatroon en in geval van peniscarcinoom zijn de liesklieren de eerste plek van metastasering.

Vanwege de lage incidentie is er een gebrek aan goede wetenschappelijke studies met voldoende aantallen patiënten. Hierdoor berust een belangrijk deel van de stadiëring, behandeling en follow-up op kleine series. Het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis is wereldwijd een toonaangevend centrum op het gebied van peniscarcinoom.

In het proefschrift 'Staging, treatment and follow-up of penile carcinoma' van Joost Leijte komen een aantal zaken aan bod. Een punt van discussie is de behandeling van peniscarcinoompatiënten met klinisch onverdachte (cN0) liesklieren. Ongeveer 20-25% van deze groep heeft occulte metastasen en er zijn aanwijzingen voor een overlevingsvoordeel als de occulte metastasen in een vroeg stadium worden verwijderd. Dit zou echter een electieve, bilaterale liesklierdissectie inhouden. Deze ingreep gaat gepaard met een hoog aantal complicaties en langdurige morbiditeit zoals infecties en lymfoedeem. In het NKI-AVL wordt daarom sinds 1994 sentinel node biopsie toegepast bij cN0 patiënten. Aanvankelijk werd de techniek geplaagd door een hoog aantal fout-negatieve procedures (22%), maar na een aantal aanpassingen is deze techniek uitgerijpt tot een veilige en betrouwbare methode om occulte metastasen op te sporen. In het proefschrift worden de meest recente resultaten van het NKI-AVL beschreven. Hierbij werd een hoge sensitiviteit gevonden (95,2%) met daarbij een laag percentage complicaties (5,7%). Tevens werd onderzocht of de procedure veilig in een ziekenhuis kan worden geïntroduceerd. In een samenwerkingsverband met St. Georges Hospital in Londen werden geen aanwijzingen voor een leercurve gevonden en de resultaten uit dit centrum wat betreft sensitiviteit en

complicaties na introductie zijn vergelijkbaar met die van het NKI-AVL.

In het proefschrift werd tevens bekeken of hybride PET-CT gebruikt kan worden om patiënten met occulte metastasering te identificeren zonder operatie. (Fig 1)



Figuur 1.

Dit bleek niet het geval te zijn met een sensitiviteit voor occulte metastasering van slechts 20%. Vooral nog blijft sentinel node biopsie hier dus de stadiëringstechniek van keuze.

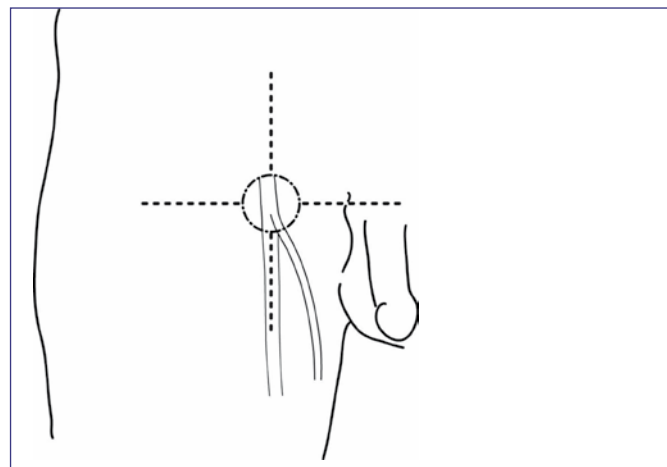
Een van de veronderstelde oorzaken van een fout-negatieve sentinel node procedure is een veranderd lymfedrainagepatroon obv tumorblokkade in de lymfevaten of klieren. In geval van uitgebreide metastasen hierin, kan de lymfedrainage worden geblokkeerd of omgeleid naar een volgende lymfklier. In geval van sentinel node biopsie wordt deze 'neo'-sentinel node dan ten onrechte beschouwd als de ware sentinel node. Als deze tumor-negatief is, kan dit tot een fout-negatieve procedure leiden. Deze hypothese is algemeen geaccepteerd, maar niet eerder in beeld gebracht. De recente introductie van hybride SPECT-CT scanners maakt visualisatie van dit fenomeen mogelijk. In dit proefschrift

werd bij 17 klinisch klierpositieve patiënten, na injectie van 99m-Technetium, onderzocht hoe vaak er sprake was van blokkade van lymfe en omleiding naar een 'neo'-sentinel node. Dit bleek in 76% van de patiënten het geval te zijn. (Fig 2)

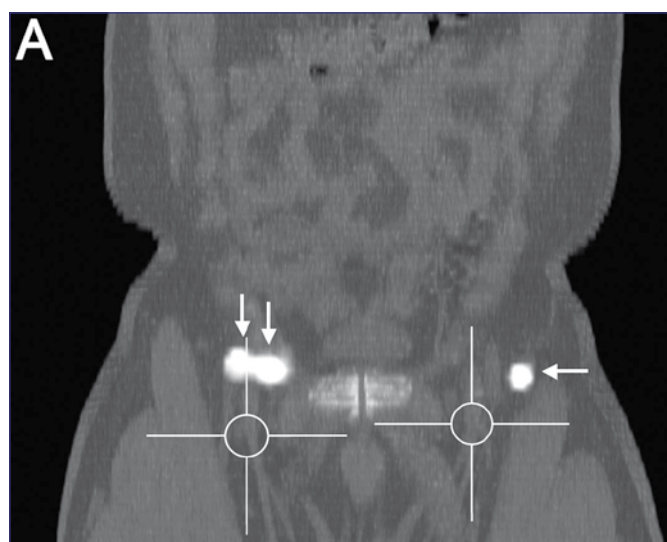


Figuur 2.

Eveneens werd in het proefschrift middels SPECT-CT in een groep van 50 patiënten het lymfedrainagepatroon van het peniscarcinoom bestudeerd, om te zien of reductie van de standaardliesklierdissectie mogelijk is. De liezen werden hiertoe ingedeeld in 5 zones volgens de indeling van Daseler. Na injectie van 99m-Technetium werden de aankleurende lymfeklieren ingedeeld in deze zones. Bij analyse bleek dat er geen drainerende lymfeklieren aanwezig waren in de 2 inferieure zones in de lies, welke nu standaard bij een liesklierdissectie worden verwijderd. Op basis van deze informatie kan een liesklierdissectie bij peniscarcinoom worden verkleind. Dit leidt hopelijk tot minder morbiditeit. (Fig 3 en 4)



Figuur 3.



Figuur 4.

STELLING

size does matter

**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



NVALT-8A en 8B

coördinatoren

Dr. A.M.C. Dingemans
Prof. dr. E.F. Smit
Prof. dr. H.J.M. Groen

patiëntenaantal

75
Februari 2009

participerende ziekenhuizen

16 centra in Nederland



Vanuit de werkgroep Longoncologie van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) worden verschillende studies gedaan waaronder de NVALT-8. Deze gerandomiseerde fase III studie bestaat uit 2 delen namelijk de NVALT-

8A en de NVALT-8B. De gedachte is dat patiënten met een lage SUV max van de primaire tumor een laag risico op recidief van de ziekte hebben en dat patiënten met een hoge SUV max van de primaire tumor een slechte prognose hebben (1).

Adjuvante chemotherapie en vooral een gecombineerde cisplatin houdende therapie, bij patiënten met een compleet geresecteerde niet-kleincellig longcarcinoom verbetert de ziekte-vrije overleving. De vraag is of deze behandeling ook nodig is voor patiënten met een longtumor die prognostisch gunstig is. In de NVALT-8A selecteren we de patiënten met een goed prognose met een lage SUV waarde ($SUV_{max} < 10$) en in de NVALT-8B selecteren we patiënten met een slechte prognose door een hoge SUV_{max} (> 10).

De hypothese van de NVALT-8A is dat patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom met een goede prognose groep (lage SUV) na operatie geen baat zullen hebben van adjuvante

chemotherapie. De patiënten worden gerandomiseerd tussen vier kuren cisplatin-houdende chemotherapie of observatie. In totaal zullen 864 patiënten worden geïnccludeerd (432 patiënten in elke arm) in 4 jaar.

In de NVALT-8B wordt onderzocht of nadroparine toegevoegd aan adjuvante chemotherapie bij patiënten met een slechte prognose de ziekte-vrije overleving zal verlengen. Deze patiënten zullen worden gerandomiseerd voor 4 kuren pemetrexed en cisplatin met of zonder nadroparine gedurende 16 weken. Totaal zullen 600 patiënten worden geïnccludeerd (300 patiënten in elke arm) gedurende 3 jaren.

Beide zijn multicentrische fase III studies welke momenteel in 16 centra in Nederland uitgevoerd worden. De verantwoordelijke onderzoekers zijn dr. A.M.C. Dingemans, Academisch Ziekenhuis Maastricht, dr. E. van der Heijden, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Prof.dr. E.F. Smit, Vrije Universiteit Medische Centrum, Prof.dr. H.J.M. Groen, Universitair Medisch Centrum Groningen.

1. de Jong WK, van der Heijden HF, Pruim J, Dalesio O, Oyen WJ, Groen HJ. Prognostic Value of Different Metabolic Measurements with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Two-Center Study. *J Thorac Oncol.* 2007;2:1007-1012. 

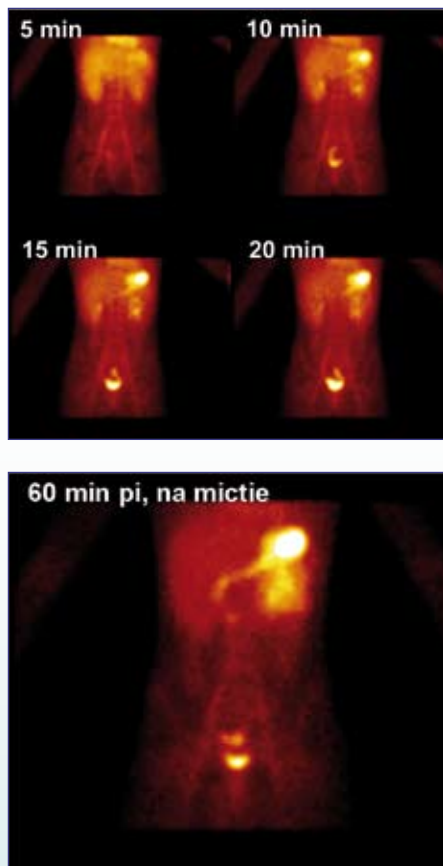
Divertikel van Meckel bij een kind met melaena

Drs. V.V. Bissessur, Dr. R.J. Bennink

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Casus

Een 7 jarige meisje presenteerde zich met klachten van forse melaena. Vervolgens werd zij opgenomen in het ziekenhuis met een ernstige anemie. Bij laboratorium onderzoek was sprake van een Hb daling tot 3,8 mmol/l. Er werd een gastroscopie verricht waarbij geen afwijkingen gevonden werden. Ondanks een bloedtransfusie bleef het Hb dalen. Omdat er aan een divertikel van Meckel gedacht werd is er een scintigrafie van ectopisch maagslijmvlies verricht. Drie dagen voor het onderzoek heeft het patientje een maagzuurremmer (ranitidine 4 mg/kg/dag) per os ingenomen. Na iv injectie van 90 MBq ^{99m}Tc-pertechnetaat toont het seriescintigram pathologische stapeling laag in het abdomen, craniaal van de blaas, gelijktijdig met de maag zichtbaar. Ook op de planaire opname na-mictie wordt de ectopische stapeling gezien hetgeen past bij een Meckels-divertikel (Fig.1 en 2).



Figuur 1 en 2.
Meckel divertikel scintigrafie

Vervolgens werd ze verwezen naar de afdeling kinderchirurgie waar een diagnostische laparoscopie werd verricht. Het divertikel van Meckel werd gevonden op de gebruikelijke plaats aan het terminale ileum rechts onder in de buik. Het divertikel werd geresecteerd samen met een klein stukje dunne darm. Er werd een end-to-end anastomose gelegd en hierna werd de dunne darm gereponeerd en de buik gesloten. De PA uitslag bevestigt een divertikel van Meckel met een verdikt wittig slijmvlies wat het aspect van maagslijmvlies heeft (Fig.3 en 4).

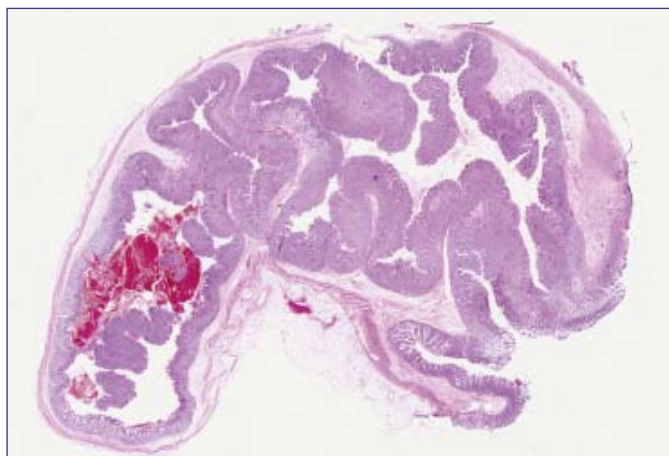
Microscopisch wordt een gastraal type mucosa gezien inclusief talrijke zuurvormende cellen (Fig. 5). Het divertikel van Meckel is een overblijfsel van de embryonale ductus omphalomesentericus, en bevindt zich op de anti-mesenterische zijde van het terminaal ileum ongeveer 60-100 cm van de ileocaecale klep. Het divertikel komt bij 1-3% van de bevolking voor en is 70-80% van de gevallen asymptomatisch. Symptomen treden meestal op voor de leeftijd van 2 jaar. Bij kinderen manifesteren de klachten zich meestal door pijnloos gastro-intestinaal bloedverlies en bij volwassenen eerder door diverticulitis, invaginatie of volvulus. Ectopische maagmucosa wordt in 15-25% van de divertikels van Meckel aangetroffen. In geval van bloeding wordt in 95% van de divertikels ectopische maagmucosa aangetoond. Tc99m-pertechnetaat wordt actief geaccumuleerd en



Figuur 3.
Macropreparaat
PA van de twee fragmenten van een stuk darm. Het bovenste fragment toont centraal een uitstulping van het slijmvlies naar het oppervlak toe



Figuur 4.
Macropreparaat
Dwarsdoorsnede in beide fragmenten: in het divertikel is een verdikt wittig slijmvlies zichtbaar met het aspect van maagslijmvlies.



Figuur 5.
Microscopie toont een uitgebreide bekleding door gastraal type mucosa inclusief talrijke zuurvormende cellen met focaal uitgebreide hyperplastische veranderingen van de foveolaire laag.

gesecreteerd door de mucoïde cellen van de maagmucosa. De diagnose van ectopische maagmucosa wordt histologisch geteld op basis van de aanwezigheid van pariëtaalcellen in een divertikel van Meckel, doch de aanwezigheid van mucoïde cellen is een betrouwbare parameter om scintigrafisch actief ectopisch maagslijmvlies aan te tonen. De sensitiviteit van het onderzoek is ongeveer 85% bij kinderen (een oppervlakte van 1-2 cm² is nodig voor succesvolle detectie), doch slechts 60% bij volwassenen (frequent minder goede indicatiestelling). Een negatief onderzoek sluit een divertikel van Meckel niet uit, doch is alleen een indicatie van het afwezig zijn van functioneel ectopisch maagslijmvlies. Een positief onderzoek, lege artis uitgevoerd en geïnterpreteerd, is nagenoeg pathognomonisch

voor een divertikel met actief ectopisch maagslijmvlies. Fout positieve onderzoeken kunnen veroorzaakt worden door een uterine blush, en de aanwezigheid van vrij pertechnetaat in het darmlumen afkomstig uit de maag, activiteit in een blaasdivertikel en in de urinewegen, en andere intra-abdominale afwijkingen zoals hemangiomen, abcessen, vaatafwijkingen en dundarmtumoren zoals het leiomyosarcoom en carcinoïden.

Referenties:

1. Swaniker F. et al. The utility of technetium-99m pertechnetate scintigraphy in the evaluation of patients with Meckel's diverticulum. *J Pediatr Surg.* 1999;34:760-4.
2. Berquist T. et al. Specificity of ^{99m}Tc-pertechnetate in scintigraphic diagnosis of Meckel's diverticulum: review of 100 cases. *J Nucl Med.* 1976;17:465-9.
3. Bennink R. et al. De rol van de nucleaire geneeskunde bij de diagnose van gastrointestinale bloedingen. *Tijdschr voor Geneeskde* 1999;55:148-153.
4. Howarth D. The role of nuclear medicine in the detection of acute gastrointestinal bleeding. *Semin Nucl Med* 2006;36:133-146.

“Targeted Radionuclide Tumor Therapy: Biological Aspects”

Targeted Radionuclide Tumor Therapy: Biological Aspects. Torgny Stigbrand, Jörgen Carlsson, Gregory P. Adams (editors). Springer Science and Business Media LCC, New York, 2008. ISBN 978 1 4020 8695 3.

Radionuclidentherapie heeft binnen de dagelijkse nucleair geneeskundige praktijk een aantal algemeen bekende toepassingen, bijvoorbeeld bij schildklierkanker, feochromocytoom en palliatie bij uitgebreid ossaal gemetastaseerde ziekte. Daarnaast zijn er verscheidene toepassingen waarvan de effectiviteit en veiligheid wordt onderzocht in zowel preklinisch als klinisch onderzoek. Deze ontwikkelingen op het gebruik van nieuwe radionucliden voor oncologische patiënten en het onderzoek naar nieuwe aangrijpingspunten voor therapie worden in dit boek uitgebreid en duidelijk beschreven.

De auteurs starten met een basaal overzicht van de eigenschappen van verschillende radiofarmaca, dosimetrie en aangrijpingspunten van radionuclidentherapie.

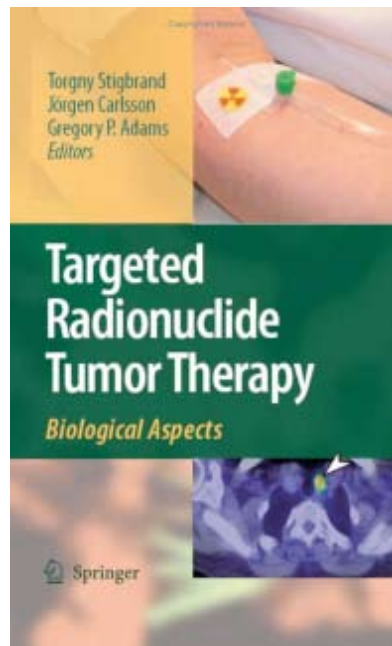
Zo wordt er een hoofdstuk gewijd aan therapeutisch gebruik van antigenen in radio-immunotherapie waarin bijvoorbeeld geconcludeerd wordt dat het meest te verwachten is van het zogenaamde epidermale groei factor receptor (EGFR) en het geglycolyseerde eiwit HER2. De auteurs erkennen wel dat in de nabije toekomst nog geen behandeling met gelabelde antigenen te verwachten valt.

Tevens worden in dit boek gelabelde antilichamen, antilichaam-Fab fragmenten en de gelabelde peptiden voor therapie in separate hoofdstukken beschreven.

Vervolgens worden gedetailleerd de inductie van celdood, DNA-schade en DNA-repair beschreven.

Nieuwe ontwikkelingen komen ruimschoots aan de orde.

Het boek is ingedeeld in meerdere, tamelijk korte, hoofdstukken. De hoofdstukken worden ook nog eens opgedeeld in kleine paragrafen, wat snelle naslag over een specifiek onderwerp vergemakkelijkt. Verspreid over het gehele boek wordt de tekst aangevuld met afbeeldingen in kleur. Deze zijn van goede kwaliteit en verhelderen de inhoud effectief. Al met al vind ik dit boek voor de algemeen



nucleair geneeskundige die zich qua radionuclidentherapie vooral bezighoudt met schildklierkanker, feochromocytoom en palliatie bij ossale metastasen een boek dat voor velen wat ver staat van de dagelijkse praktijk. Het gaat namelijk vooral in op de biologische aspecten van veel (nog niet alledaagse) vormen van radionuclidentherapie. Wel is voor deze groep een interessant hoofdstuk geschreven dat een fraai overzicht geeft van de huidige klinische toepassingen van radionuclidentherapie.

De prijs (meer dan 200 euro) zou naar mijn mening voor deze groep wellicht aan de hoge kant zijn.

Wetenschappers en nucleair geneeskundigen met speciale interesse op het gebied van biologische aspecten van radionuclidentherapie kunnen echter hun hart ophalen aan dit helder opgebouwde, fraai geïllustreerde en toegankelijk geschreven boek.

Drs. W. van der Bruggen

AIOS Nucleaire Geneeskunde UMCN St. Radboud, Nijmegen 

Oncologic and Cardiac PET/CT-Diagnosis

An Interdisciplinary Atlas and Manual

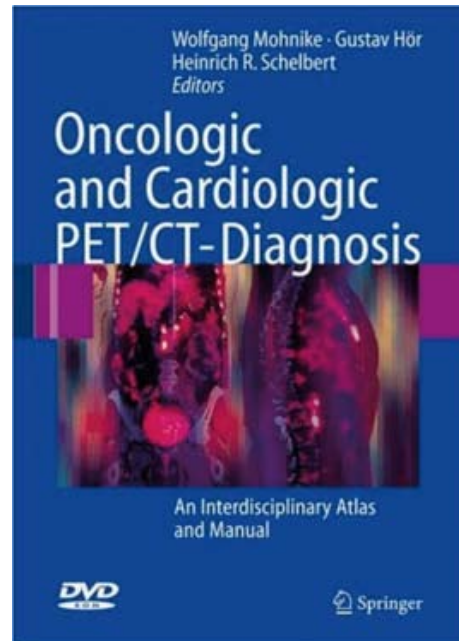
Mohnike, Wolfgang; Hör, Gustav; Schelbert, Heinrich R.
Mohnike W, Diagnostisch Therapeutisches Zentrum,
Berlin, Germany; G. Hör, Universität Frankfurt, Germany;
H.R. Schelbert, David Geffen School of Medicine, Los
Angeles, CA, USA (Eds.) 2008, XVI, 739 p. 909 illus., 803
in color. With DVD., Hardcover Springer; ISBN: 978-3-540-
74090-2 €195,--

Deze atlas geeft:

- Zowel algemene als specifieke informatie over de performance van de PET/CT. Er wordt hierbij uitgebreid stilgestaan bij de meest voorkomende oncologie en uiteindelijk wordt in hoofdstuk 16 aandacht besteed aan de cardiologie.
- Ervaringen gebaseerd op studies met 10.000 patienten
- Uitgebreide referenties
- Casus –besprekingen met meer dan 700 illustraties
- Interdisciplinaire benadering van de casussen waarbij zowel de anatomische als de functionele imaging aan bod komen.

Sinds 1999/2000 was de hybride techniek met fusie van PET en CT een aanvulling op oude manier waarbij de anatomische methode naast de functionele imagingmethode werd gelegd. Veelal verving deze hybride techniek de oude methode. Dit laatste heeft de diagnostische waarde van de PET/CT verbeterd. Het succesvolle gebruik van de PET-CT in oncologie is wereldwijd gedocumenteerd. Bij de cardiologie kunnen de significante bevindingen op de functionele PET scan voordeel bieden.

Gebaseerd op de ervaring van experts obv > 10.000 patienten laat deze manual de voordelen zien van gecombineerde PET-CT. Het refereert ook naar multiple publicaties uit Europa,



Verenigde Staten en Azië. De uitgebreide literatuurlijst aan het eind van elk hoofdstuk is op de CD, die bij het boek hoort, terug te vinden. Deze lijst gaat verder dan alleen de PET-CT en is discipline overstijgend.

Geschreven voor:

Radiologen, nucleair geneeskundigen, chirurgen, oncologen, huisartsen en AIOS van deze specialismen.

Prachtig boek, mijns inziens een must have.

Filiz Celik 

Regiobijeenkomsten NVNG



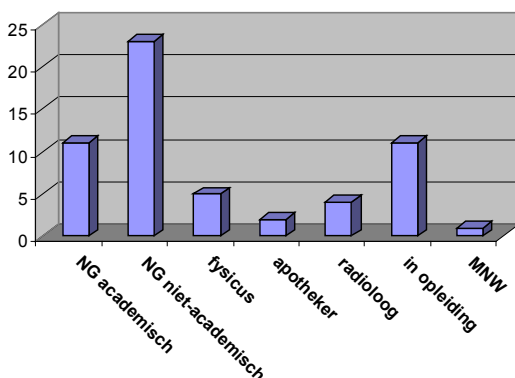
door Prof. dr. B.L.F. van Eck-Smit

In 2007 heeft het bestuur van de NVNG besloten werkbezoeken in de regio te organiseren. Het doel van deze regiobijeenkomsten is te komen tot laagdrempelig overleg tussen de leden van de NVNG en het NVNG bestuur. Onderwerpen die ter tafel komen zijn vrij en betreffen alle zaken die met de uitoefening van het specialisme te maken hebben. Door deze informatie-uitwisseling krijgen leden beter inzicht in de activiteiten van het bestuur en de onderliggende motivatie ervan. Het bestuur kan op haar beurt op basis van de verkregen informatie haar beleid bijstellen.

Bij de indeling in regio's is gebruik gemaakt van de systematiek van opleidingsregio's, de OOR's. Nederland is hierbij in 6 regio's verdeeld, met de medische faculteit als centrum. De OOR Noord-Holland en de regio West-Nederland bevatten beiden 2 medische faculteiten; respectievelijk AMC + VUmc en LUMC + Erasmus MC.

In de periode september 2007 – december 2008 werden 5 bijeenkomsten georganiseerd waarvan er 4 ook daadwerkelijk werden gehouden: Noordoost Nederland (september 2007), Noord-Holland (december 2007), Zuidoost Nederland (april 2008), Oost-Nederland (september 2008) en West-Nederland (december 2008). De laatste bijeenkomst heeft helaas niet plaatsgevonden wegens een te klein aantal inschrijvingen.

deelnemers regiobijeenkomsten



Naast minimaal 4 leden van het bestuur per bijeenkomst namen er in totaal 53 NVNG-leden en 4 geïnteresseerde niet-leden deel (2 radiologen, 1 klinisch fysicus en 1 MNW).

Besproken onderwerpen:

Veranderingen in aantal en type verrichting

Het totaal aantal verrichtingen groeit in de meeste centra. Vooral in centra waar voor het eerst een nucleair geneeskundige zijn intrede heeft gedaan of kleine afdelingen waar uitbreiding van de formatie heeft plaatsgevonden melden een sterke toename van het aantal verrichtingen. Een enkel centrum gaf aan dat er een dalende tendens merkbaar is. De PET wordt vrijwel altijd als grootste stijger genoemd, de longperfusie/ventilatie scan als grootste daler. De botscan lijkt ook vaak een beetje te dalen en het renogram laat een wisselende tendens zien; soms daling, soms stijging. De berichten over nucleair cardiologische verrichtingen zijn wisselend. In de eerste 3 bijeenkomsten werd meestal melding gemaakt van lichte stijging, gelijkblijven of zeer lichte daling van het aantal aanvragen. Maar in de laatst gehouden bijeenkomst werd een sterke teruggang van het aantal nucleair cardiologische onderzoeken door meerdere deelnemers genoemd. De opkomst van de CT-angio en het effect van de invoering van de DBC werden als mogelijke verklaring aangevoerd. Daar tegenover staat dat één centrum aangaf de openingstijden van de afdeling te hebben verlengd om aan de vraag van myocardperfusiescans te kunnen voldoen. Het ontbreken van een gemakkelijk toegankelijke PET-tracer voor perfusie-onderzoek wordt door velen als belemmerend gevoeld. De introductie van de Rubidium-generator hangt op het verkrijgen van de benodigde vergunning.

Bezetting ondersteunend personeel/opvullen vacatures

Het gemak waarmee vacatures opgevuld worden verschilt per regio. In Noord-Holland werden de meeste problemen ondervonden in Zuidoost Nederland en Oost-Nederland de minste. Na het opheffen van de in-service opleiding is de MBRT de belangrijkste bron voor het werven van MNWs. Het bestuur raadt de deelnemers aan voldoende stageplekken voor MBRT-stagiairs te maken, zodat de belangstelling voor het vak levend gehouden en een krapte voorkomen wordt. Klinisch fysici zijn over het algemeen zeer moeilijk te vinden. Toch beschikken vrijwel alle ziekenhuizen over een klinisch fysicus, maar vaak voor minder tijd dan gewenst. Hoewel de instroom van klinisch fysici in opleiding aanzienlijk is toegenomen, zal het nog enkele jaren duren voor dit op de arbeidsmarkt merkbaar wordt. Ondersteuning van ICT wordt her en der als knelpunt gevoeld. Gesuggereerd wordt dat het goed zou zijn als medische techniek en ICT naar elkaar toe zouden groeien. In veel ziekenhuizen zijn deze diensten gescheiden.

Aanschaf/vervanging apparatuur

Meeste ziekenhuizen moeten sterk bezuinigen en dat is vaak merkbaar in het gemak cq de moeite waarmee apparatuur vervangen kan worden. De mate waarin de situatie moeilijk of zelfs nijpend is verschilt. De verschillen zijn niet regionaal bepaald. Het lijkt vooral de belangstelling van de raad van bestuur te zijn die bepalend is voor het gemak of de moeite waarmee apparatuur kan worden binnengehaald.

Samenwerking met radiologen

Samenwerking vaak goed en steeds intensiever. Her en der zijn afdelingen organisatorisch onder één noemer gebracht en soms is er zelfs sprake van een volwaardig maatschapsverband met de radiologen, waarbij ook het niet deelnemen aan de diensten goed geregeld is. Een bemoedigend voorbeeld van hoe het kan! Toch is er ook zorg over de toekomst van het eigen specialisme. Niet altijd is men op de hoogte van de vorderingen van het overleg tussen NVNG en NVvR en is men slecht geïnformeerd over de plannen voor modernisering van de opleiding. Dubbele registraties zoals deze door sommige jonge collega's worden nagestreefd worden over het algemeen wel begrepen, maar de ontwikkeling wordt meestal als niet wenselijk beschreven. Wat verslaglegging van multimodality beeldvorming (vooral PET/CT) betreft zijn er nog maar weinig centra waar een geïntegreerd verslag wordt gemaakt. Soms is de verslaglegging nog geheel gescheiden, veelal worden verslagen fysiek samengevoegd maar zelden volledig geïntegreerd. De gecombineerde verslagen worden zowel door NG als radioloog ondertekend.

Hoewel vaak niet als dusdanig aangegeven is geld veelal de bron voor stagnerende samenwerking. Er is zeer grote behoefte aan een goede regeling ten aanzien van multimodality beeldvorming, zowel op het gebied van training, de erkenning van expertise en de financiële afhandeling.

Radiofarmacie

Afdelingen die de radiofarmaca van extern betrekken zijn over het algemeen tevreden over de serviceverlening. Toch wordt gevreesd voor achteruitgang door de monopoliepositie van de leverancier. De meeste afdelingen verzorgen hun eigen radiofarmaca en willen dat ook blijven doen. Door sommigen wordt de trend van centrale levering van radiofarmaca als een bedreiging voor de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca gezien, maar deze visie wordt niet breed gedragen. De steeds stringenter regelgeving wordt vrijwel door iedereen als knellend en overtrokken gevoeld. Ondersteuning door apotheker is wisselend intensief, maar wel overal formeel geregeld.

Desgevraagd melden de aanwezige AIOS dat zij zijdelings wel wat meekrijgen van de complexiteit van de levering van radiofarmaca. Zij merken op dat de cursus radiofarmacie hieraan meer aandacht zou moeten schenken. Door de problemen in de levering van Technetium na de sluiting van de HFR in Petten, is de bezorgdheid op dit gebied bij de

deelnemers vooral merkbaar tijdens de bijeenkomst van september 2008.

Knelpunten en vragen:

- De Inspectie heeft bij visitatie van enkele afdelingen om een risico inventarisatie gevraagd. Dergelijke verzoeken waren niet bij het NVNG-bestuur bekend. De vraag rijst; hoe om te gaan met wensen of opdrachten van de overheid om dit soort inventarisaties uit te voeren? Een centraal beleid door de NVNG en samenwerking tussen afdelingen is hierbij dringend gewenst.
- Radiochemie is onderbelicht in de NVNG.
- NVNG moet zich sterk richten op samenwerking zowel tussen nucleair geneeskundigen onderling als met radiologen. Verdeeldheid wordt als bedreigend gevoeld.
- Advertenties waarin gevraagd wordt naar radiologen met nucleair geneeskundige aantekening of expertise wordt als een ontkenning van de waarde van het specialisme ervaren.
- Opleiden niet alleen voor academische centra mogelijk maken. Perifere routine dient goed in de opleiding vertegenwoordigd te zijn.
- DBC-ontwikkeling wordt door geen van de deelnemers spontaan aan de orde gesteld.

Wat doet het NVNG-bestuur met de informatie?

- Bij het opstellen van het beleidsplan 2008 is al herkenbaar rekening gehouden met de uitkomsten van de discussies in de eerste regiobijeenkomsten. Bij het opstellen van het beleidsplan 2009 zullen de punten die aan de orde kwamen in de latere bijeenkomsten een duidelijke rol spelen.
- Er is samen met de NVZA en de NVKF het initiatief genomen om structureel met IGZ te overleggen over het gebruik van radiofarmaca, het klinisch fysisch toezicht en de toepassing van de regelgeving. De reactie op het rapport van de inspecties "nucleaire geneeskunde; nog steeds niet op orde" hebben NVNG, NVKF en NVZA eveneens gemeenschappelijk opgesteld. Inmiddels zijn de drie verenigingen gezamenlijk uitgenodigd voor overleg met de Inspecties.
- De NVKF is bezig met het uitvoeren van een risico inventarisatie op het gebied van toepassing straling in nucleaire geneeskunde. De NVNG zal een voorstel doen de inventarisaties ter beschikking te stellen van andere afdelingen en het uitvoeren van inventarisaties over verschillende centra te verdelen, zodat zo min mogelijk dubbel werk wordt gedaan.
- Voor de bijeenkomsten worden klinisch fysici en apothekers met nadruk uitgenodigd en ook wordt in de uitnodiging aangegeven dat radiologen zeer welkom zijn.
- De website wordt vaker dan voorheen als medium gebruikt om leden te informeren over belangrijke zaken. De vernieuwde site maakt dit ook goed mogelijk.
- Een samenvatting van de bijeenkomsten wordt

hierbij gepubliceerd in het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde.

Tot slot

Hoewel het animo voor deelname aan de bijeenkomsten niet altijd even groot was, werd over het algemeen de bijeenkomst achteraf als erg nuttig en bijzonder prettig ervaren. Niet alleen door gevestigde nucleaire geneeskundigen, maar ook door de aanwezige AIOS en klifio's. De aanwezigheid van niet-artsen zoals klinisch fysici en apothekers en de aanwezigheid van radiologen wordt zeer gewaardeerd en zal dan ook verder gestimuleerd worden. Een belangrijk positief punt dat meerdere malen werd genoemd is het ontmoeten van de collega's uit de buurt. Mogelijk zal dit leiden tot meer "burenhulp". Voor het bestuur was het verrassend te merken dat er een aantal zaken betreffende het werkterrein van de nucleaire geneeskunde kunnen spelen zonder dat zij daar van af weet. Het is de verwachting dat door de bijeenkomsten het beleid van het bestuur beter op de praktijk kan worden afgestemd.

Hoewel de bijeenkomsten mede zijn ontstaan door een structureel magere opkomst van leden bij de ledenvergaderingen, is het nooit de bedoeling geweest de algemene ledenvergadering te vervangen door deze

regiobijeenkomsten. De onderwerpen die aan de orde komen in de algemene ledenvergadering zijn van een andere orde en vrije discussie zoals tijdens de regiobijeenkomsten plaatsvinden, kunnen nooit in een ledenvergadering plaatsvinden.

We zijn met het vakgebied nucleaire geneeskunde in een roerige periode aangeland waarin we veel kunnen bereiken op voorwaarde dat we met visie en anticiperend te werk gaan. Hierbij is het belangrijk dat alle aanwezige expertise binnen de vereniging aangesproken wordt en dat het door het bestuur gevolgde beleid gebaseerd is op een door de hele NVNG gedragen visie. Goede communicatie over en weer tussen leden en bestuur is daarbij één van de belangrijkste voorwaarden. Deelname van leden aan de activiteiten van de vereniging is een tweede.

In 2009 zal ook in Midden Nederland een regiobijeenkomst georganiseerd worden en zal voor West-Nederland naar een oplossing gezocht worden. Verder hoopt het bestuur dat veel leden zich aangetrokken zullen voelen actief deel te nemen aan het werk binnen de vereniging en dat nog eens zo velen een prominente rol willen spelen bij het vormen van het beleid. De regiobijeenkomsten kunnen hierbij een belangrijke rol spelen. 

iScan ... The smart instrument for Thin-Layer Chromatography

Featuring:

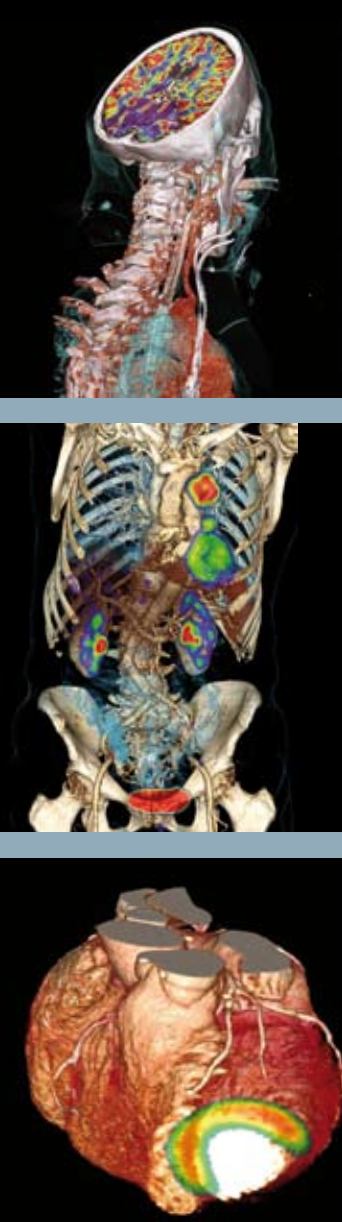
- ✓ Fully software-controlled TLC scanner
- ✓ Compact, small footprint scanner includes data acquisition electronics
- ✓ Thin-Layer Chromatography using high-resolution NaI detector
- ✓ **Performs both Chromatographic and Energy spectrum (PHA) analysis**
- ✓ Protocol-driven measurements with database 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



Bent u al **m**-powered?



Biograph **m**CT, HD-PET en adpative spiraal CT in een.

De Biograph mCT is het eerste systeem ter wereld dat het HD-PET platform combineert met een adaptieve spiraal CT. Dat alles in een ruimtebesparend ontwerp, dat bovendien beschikt over een extra grote bore en korte tunnel voor nog meer patiëntencomfort en een bijzonder kleine footprint. Biograph mCT. Gebruik het als een routine 5-minuten total body PET-CT scanner. Gebruik het als een zeer economisch ultra HD-PET systeem met TrueV of dagelijkse high-end CT-scanner. Dag in, dag uit.

Answers for life.

SIEMENS

OPROEP voor ingezonden stukken ten behoeve van de discussierubriek "Forum"

Mail uw reactie naar redactie@sbng.nl

Een nieuwe lente, een nieuw geluid

Ik hoor u al zachtjes mompelen: "Het is nog maar net lente en welk nieuw geluid valt er dan te horen?"

Ik moet bekennen dat het door mij bedoelde geluid niet zo heel erg nieuw meer is. Het werd al begin januari geproduceerd in een artikel van collega Giard, met name te lezen in het NTVG no. 1 van 2009. Hij stelt daarin de vraag: "Behandelen wij patiënten of bevredigen wij de steeds aanwassende schare toezichthouders?"

Een toenemend aantal controle-instanties zien de laatste jaren het levenslicht, zonder dat deze pasgeborenen enige notie hebben van wat en hoe. Langs slinkse wegen ontfutselen zij de daarvoor benodigde informatie aan de te controleren beroepsgroep. Zij maken van het verkregen materiaal een eigen hutspot en verwarren daarin wat zaken. Zo is de duistere "Stichting DBC Onderhoud" er tot heden niet in geslaagd om de ondersteunende specialismen op een goede manier in het monsterlijke DBC systeem te voegen. Als er dan problemen opduiken roept de betrokken instantie snel dat deze specialisten frauderen.

Het kan zo niet langer doorgaan. Het moment om prioriteiten te gaan stellen is daar gekomen. Welke prioriteit moeten wij, de beroepsbeoefenaren nu gaan kiezen? Zien wij onderzoek en behandeling van patiënten als prioriteit, dan moeten wij ons daar in hoofdzaak toe gaan beperken en laten wij de "autoriteiten" regelaars en toezichthouders op afstand. Of: wij zijn de toezichthouders en zo toch behulpzaam en vullen hun kennistekort gediensig aan. Dat laatste vraagt veel tijd en inzet van ons die de patiëntenzorg vervolgens tekort komt. Uiteindelijk ben je toch geen arts geworden om eindeloos te vergaderen. Evenmin om in deftige gremia veel over het vak te praten en zodoende er geen tijd meer voor over te houden.

Dus, wanneer u het vak met liefde beoefent en dat ook wil blijven doen, dan maar even niet thuis geven wanneer zich bedelende instanties aandienen om hen van de ontbrekende kennis van zaken te voorzien.

F.A. van der Weel

Aanvraag perikelen

"Hebben wij nog een aanvraag formulier voor PET onderzoek in ziekenhuis Y? Nee, niet dat roze, want dat is van ziekenhuis X en je weet, X wil formulieren van Y absoluut niet hebben. Ben je dan al vergeten wat een problemen het gaf toen wij een maand geleden het verkeerde formulier met een patient hebben meegegeven? Ze hebben de patient zonder onderzoek zo weer weggestuurd."

Het is uiteraard een louter hypothetische discussie, gevoerd achter een onbekende receptiebalie van een even onbekend ziekenhuis, welke ik bovenstaand heb weergegeven. Alhoewel sommigen onder u toch wel iets bekends zullen ontdekken in deze conversatie. Waarom wordt er zoveel tijd en moeite geïnvesteerd vraag ik mij af, om voor elk ziekenhuis een eigen aanvraag- en weet ik veel formulier te ontwerpen, Uiteraard uitgevoerd in ieders eigen huisstijl en zeer zeker op speciaal papier. In elk geval is het niet erg efficient en bovendien duur om kleine oplages te ontwerpen en te laten drukken. Een digitaal formulier is voor velen van u nog ver verwijderd denk ik. Daarom, is het dan niet een goed idee om binnen de NVNG een aantal cracks op formulier terrein bij elkaar te roepen en landelijk uniforme formulieren te laten ontwerpen? Vervolgens kunnen ze na enige commentaarrondes op de NVNG website worden geplaatst. Desgewenst kunnen deze nog lokaal worden voorzien van huisstijlkenmerken en worden gedrukt op het eigen speciale papier. Het ziekenhuis logo uiteraard in kleinere uitvoering en dan onder het NVNG logo. In uitzonderingsgevallen, en dat zijn er, vermoed ik, vele, mag deze volgorde ook anders worden gekozen. Ook in de thans rondwarende spookgetallen binnen DBC's en registratie ervan kan een dergelijk initiatief zijn vruchten afwerpen

F.A. van der Weel 



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

drs. F. Imani
Verkadres:
Meander MC, locatie Lichtenberg
Afd. Nucleaire Geneeskunde
Utrechtseweg 160
3818 ES AMERSFOORT
Telefoon: 033-8502094
E-mail: f.imani@meandermc.nl

dr. L. Stanisor
Verkadres:
VU Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET
Research
De Boelelaan 1117
1081 HV AMSTERDAM

drs. S.A. Vöo
Verkadres:
Maastricht UMC
Afd. Nucleaire Geneeskunde
P. Debeyelaan 25
6202 AZ MAASTRICHT
Telefoon: 043-3876543

Prof.dr. M. Gotthardt
Verkadres:
UMC St. Radboud
Afd. Nucleaire Geneeskunde
Postbus 9101
6500 HB NIJMEGEN
Telefoon: 024-3614048
E-mail: m.gotthardt@nucmed.umcn.nl

Beëindiging lidmaatschap per 1-1-2009

drs. I.E.J. Geerligs
dr. H.M.L. Jansen
drs. V. Munnik

Beëindiging donateurschap per 1-1-2009

AVES Medical

Adreswijzigingen

drs. B. Abdul Fatah
Nieuw verkadres:
Vlietland Ziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Vlietlandplein 2
3118 JH SCHIEDAM
Telefoon: 010-8935020
E-mail: babdul@ssvz.nl

drs. N. Louwers-Smulders
Nieuw verkadres:
Catharina Ziekenhuis
Afd. Nucleaire Geneeskunde
Michelangelolaan 2
5623 EJ EINDHOVEN
Telefoon: 040-2398600
E-mail: nanda.louwers@cze.nl

drs. N.R.L. Wagenaar
Nieuw verkadres:
Ziekenhuisgroep Twente
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Geerdinksweg 141
7555 DL HENGEL
Telefoon: 074-2905670
E-mail: ni.wagenaar@zgt.nl



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@nvmbbr.nl
Internet: www.nvmbbr.nl

Hoofdbestuur

Dagelijks Bestuur
Voorzitter: Fred Felderhof,
Penningmeester: Dirk Prins,
Secretaris: Wim Dankaart

Overige bestuursleden

Herma Hemelt-Vaanholt (echografie),
Cocky Heemskerk (Radiologie), Guus
Veenendaal (Radiotherapie), Susan
Lansbergen (Nucleaire Geneeskunde),

Maud Keltjens (Kwaliteit), Dirk Zweers
(Straling),

Nascholing

NVMBR nascholingsdagen nucleaire
geneeskunde - thema 'Therapie'
17 september 2009, Congrescentrum
'De Jaarbeurs'
te Utrecht.

Regio-avond Noord-Oost: MBB'er en
kwaliteitsregistratie

29 september
Locatie: Deventer Ziekenhuis
Info: www.nvmbbr.nl

Symposium MRI
1 oktober Locatie: Congrescentrum de
Reehorst, Ede. Info: www.nvmbbr.nl

Symposium Radiologie
15 oktober Locatie: Congrescentrum
de Reehorst, Ede
Info: www.nvmbbr.nl

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 2, juni 2009

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. B. Bosveld
mw. drs. F. Celik
dr. J.A. van Dalen
dr. E. van de Garde
mw. prof. dr. I. Goethals
mw. prof. dr. ir. M. de Jong
mw. dr. ir. L.J.M. Rijks
dr. R.H.J.A. Slart
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. E.F.I. 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. P.H. Elsinga
Prof. dr. ir. M. 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. P.P. van Rijk
Prof. dr. G.J.J. Teule
Dr. R.A. Valdes Olmos

Bureau redactie

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

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Sandra Geraedts
T. 047 - 559 74 21
E. sandra@kloosterhof.nl

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
E marie-jose@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 31

Nummer 3 25 september 2009
Nummer 4 18 december 2009

Verschijningsdata, jaargang 32

Nummer 1 26 maart 2010
Nummer 2 25 juni 2010

Aanleveren kopij, jaargang 31

Nummer 3 1 juni 2009
Nummer 4 1 oktober 2009

Aanleveren kopij, jaargang 32

Nummer 1 1 december 2009
Nummer 2 1 maart 2010

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

2009

Congress of the Hungarian Society of Nuclear Medicine

02 - 04 July, 2009. Debrecen, Hungary. www.nmc.dote.hu

EANM Clinical PET/CT Course

4 - 5 July, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

EANM Cardiovascular Learning Course

12 - 13 September, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

BNMS - Conference

14 - 15 September, 2009. Surrey, Great Britain. www.bnms.org.uk

Czech Society of Nuclear Medicine - Conference

16 - 18 September, 2009. Olomouc, Czech Republic. www.csnm.cz

EANM Neuroimaging Course

19 - 20 September, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

CIRSE 2009

19 - 23 September, 2009. Lissabon, Portugal. www.cirse.org

World Molecular Imaging Congress

23 - 26 September, 2009. Montreal, Canada. www.wmicmeeting.org

ASNC 2009

1 - 4 October, 2009. Minneapolis, USA. www.asnc.org/asnc2009

EANM'09

10 - 14 October, 2009. Barcelona, Spain. www.eanm.org

CSM 2009 Meeting

22 - 25 October, 2009. Brisbane, Australia. www.csm2009.com

3rd International Conference on Radiopharmaceutical Therapy 2009

03 - 07 November, 2009. Cartagena, Colombia. www.icrt-09.warmolth.org

EANM Paediatric Course

07 - 08 November, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

EANM/ESTRO Educational Seminar on PET in Radiation Oncology

21 - 22 November, 2009. Vienna, Austria. www.eanm.org

EANM Technologists PET/CT Course

28 - 29 November, 2009. Vienna Austria. www.eanm.org

EANM Clinical PET/CT Course

5 - 6 December, 2009. Vienna Austria. www.eanm.org

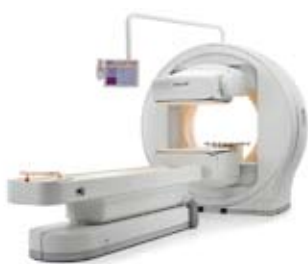
Adreswijzigingen

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



Eenvoud is de kortste weg naar een goede diagnose.



De BrightView SPECT-gammacamera met CloseUp-technologie maakt een hogere beeldresolutie mogelijk dankzij slimmere software, nieuwe elektronica en een minimale afstand tussen detector en patiënt. Tel bij deze verbeteringen ook nog eens de mogelijkheden van de Astonisch-reconstructiefunctie op en we hebben het over een systeem waarbij eenvoudigweg alles om u en uw patiënten draait.

www.philips.nl/healthcare

PHILIPS
sense and simplicity

GE Healthcare

GE Healthcare
Postbus 746
5600 AS EINDHOVEN
tel.: 040 299 1000
fax: 040 299 1299

Radiofarmaca Apotheken



Uw service. Onze zorg.



GE imagination at work

Radiofarmaca Apotheken in Nederland:

Eindhoven
tel: 040 247 8451
Leiderdorp
tel: 071 582 8921
Zwolle
tel: 038 455 3900