

32e jaargang 2010 nummer 1 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

Landelijke CBO richtlijn "Pijn bij kanker"

Uitvoering van de schildwachtprocedure bij het mammacarcinoom in Nederland

Yttrium-90 radioembolisatie ter behandeling van niet-reseceerbare levermaligniteiten

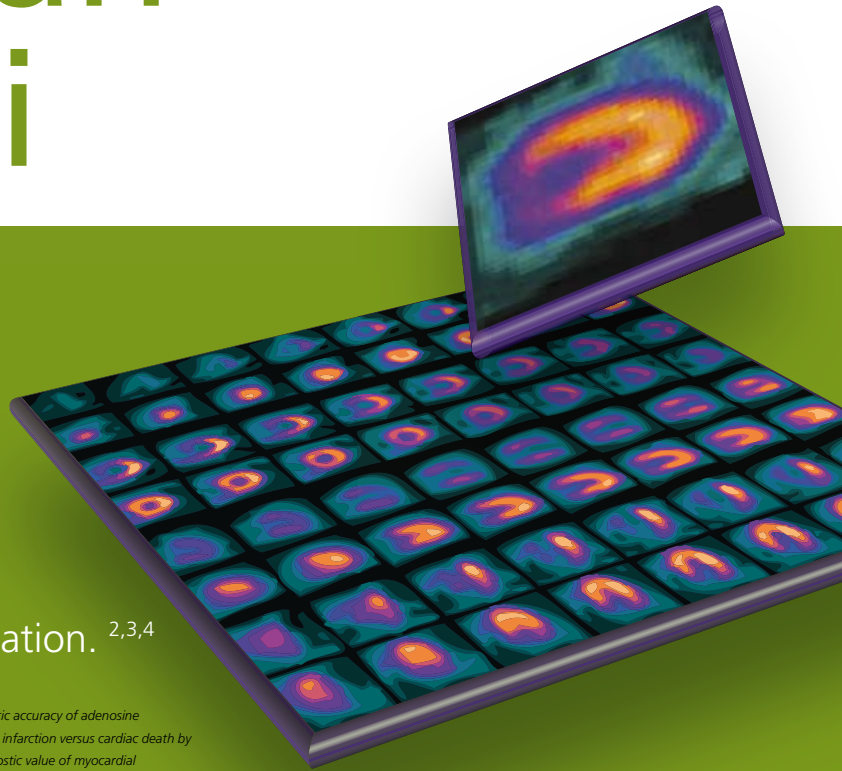


COVIDIEN

positive results for life™

Technescan Sestamibi

- delivers a high degree of sensitivity and specificity for the detection of CAD (> 50% stenosis).¹
- with pharmacologic stress provides diagnostic reliability and accuracy.¹
- provides powerful prognostic information.^{2,3,4}



1) Amanullah et al. Usefulness of hemodynamic changes during adenosine infusion in predicting the diagnostic accuracy of adenosine Technetium-99m Sestamibi SPECT. *Am J Cardiol* 1997;79:1319-1322 2) Sharir et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2001;42:831-837 3) Hachamatovic et al. Prediction of prognostic value of myocardial perfusion SPECT for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998;97:535-543 4) Hachamatovitch et al. Incremental prognostic value of adenosine stress myocardial perfusion SPECT and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997;80:426-433

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Technescan™ Sestamibi 1 mg kit for radio-pharmaceutical preparation. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each vial contains 1 mg [Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropyl-1-isocyanide)copper(II) tetrakis(99mTc) pertechnetate] **INDICATIONS:** This medicinal product is for diagnostic use only. After reconstitution with sodium technetium (99mTc) pertechnetate solution for injection, the solution of Technetium (99mTc) Sestamibi obtained is indicated: -Myocardial perfusion scintigraphy Detection and localisation of coronary artery disease (angina and myocardial infarction) - Assessment of global ventricular function First-pass technique for determination of ejection fraction and/or ECG-triggered, gated SPECT for evaluation of left ventricular ejection fraction, volumes and regional wall motion. - Scintimammography for the detection of breast cancer. Detection of breast cancer when mammography is equivocal, inadequate or indeterminate. - Localisation of hyperfunctioning parathyroid tissue in patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism, and in patients scheduled to undergo surgery of the parathyroid glands. **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** For intravenous use. The suggested activity range for intravenous administration to a patient of average weight (70 kg) is: **Diagnosis of reduced coronary perfusion and myocardial infarction: 400 – 900 MBq** Assessment of global ventricular function: 600 – 800 MBq Injected as a bolus. For diagnosis of ischaemic heart disease two injections (stress and rest) are required in order to differentiate transiently from persistently reduced myocardial uptake. The recommended activity range for diagnosis of ischaemic heart disease according to the European procedural guideline is – Two-day protocol: 600 – 900 MBq / study – One-day protocol: 400 – 500 MBq for the first injection, three times more for the second injection. Not more than a total of 2000 MBq should be administered for a one-day protocol and 1800 MBq for a two-day-protocol. For a one day protocol, the two injections (stress and rest) should be done at least two hours apart but maybe performed in either order. After the stress injection, exercise should be encouraged for an additional one minute (if possible). For diagnosis of myocardial infarction one injection at rest may be sufficient. The injection of activities greater than local DRLs (Diagnostic Reference Levels) should be justified. **For breast imaging:** 740 - 925 MBq Injected as a bolus in the arm opposite to the lesion. **For parathyroid imaging:** 200 – 750 MBq Injected as a bolus. The activity used should in every case be as low as reasonably practical. The use in children and adolescents has to be considered carefully, based upon clinical needs and assessing the risk/benefit ratio in this patient group. The activities to be administered for paediatric patients should be modified according to the recommendations of the Paediatric Task Group of the EANM (1990). This activity can be determined from the recommended activity for adults on the basis of body mass. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE** In myocardial scintigraphy investigations under stress conditions, the general contraindications and precautions associated with the induction of ergometric or pharmacological stress should be considered. Because of potential tissue damage extravasal injection of this radioactive product has to be strictly avoided. In case of kidney failure, exposure to ionising radiation can be increased. This must be taken into account when calculating the activity to be administered. In patients with reduced hepatobiliary function, a very careful consideration is required since an increased radiation exposure is possible in these patients. Breast lesions less than 1 cm in diameter may not all be detected with scintimammography as the sensitivity of Technetium (99mTc) Sestamibi for the detection of these lesions is low. A negative examination does not exclude breast cancer especially in such a small lesion. Proper hydration and frequent urination are necessary to reduce bladder irradiation. Radiopharmaceutical agents should be used only by qualified personnel with the appropriate government authorisation for use and manipulation of radionuclides. Its receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licences of the local competent official organisation. For each patient, exposure to ionising radiation must be justified on the basis of likely benefit. The activity administered must be such that the

resulting radiation dose is as low as reasonably achievable bearing in mind the need to obtain the intended diagnostic or therapeutic result. Radiopharmaceuticals should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken, complying with the requirements of Good Manufacturing Practice for pharmaceuticals. If hypersensitivity or anaphylactoid reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and intravenous treatment initiated, if necessary. To enable immediate action in emergencies, the necessary medicinal products and equipment such as endotracheal tube and ventilator must be immediately available. **PREGNANCY AND LACTATION: Women of childbearing potential:** When it is necessary to inject radiopharmaceuticals to women of childbearing potential, information should always be sought about pregnancy. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. Where uncertainty exists it is important that radiation exposure should be the minimum consistent with achieving the desired clinical information. Alternative techniques, which do not involve ionising radiation should always be considered. **Pregnancy:** Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation dose to the fetus. Only imperative investigations should therefore be carried out during pregnancy, when the likely benefit far exceeds the risk incurred by the mother and fetus. An effective dose to fetus of 1 mSv should not be exceeded, unless clinically justified. However, it should be taken into consideration that any reduction in administered activity must not impact on the likelihood of achieving a diagnostic outcome. **Lactation:** Before administering radio-pharmaceuticals to a mother who is breast feeding consideration should be given as to whether the investigation could be reasonably delayed until after the mother has ceased breast feeding and as to whether the most appropriate choice of radiopharmaceuticals has been made, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, breast-feeding should be interrupted for 24 hours and the expressed feeds discarded. Close contact with infants should be restricted during this period. **EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES** Technescan MIBI has no influence on the ability to drive and use machines. **UNDESIRABLE EFFECTS** **General disorders and administration site conditions:** Common: Immediately after injection, a metallic or bitter taste, partly in combination with dry mouth and an alteration in the sense of smell may be observed. Rare: Fever, fatigue, dizziness, transient arthritic-like pain. **Cardiac disorders:** Uncommon: Chest pain/angina pectoris, abnormal ECG. Rare: Arrhythmia. **Gastrointestinal disorders:** Uncommon: Nausea. Rare: Abdominal pain. **Nervous system disorders:** Uncommon: Headache Rare: Seizures (shortly after administration), syncope. Immune system disorders: Rare: Severe hypersensitivity reactions such as dyspnoea, hypotension, bradycardia, asthenia and vomiting (usually within two hours of administration), angioedema. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rare: Allergic skin and mucosa reactions with exanthema (pruritus, urticaria, oedema), vasodilatation, local reactions at the injection site, hypoaesthesia and paraesthesia, flushing. Very rare: Other hypersensitivity reactions have been described in predisposed patients. Not known (cannot be estimated from the available data): Erythema multiforme. If hypersensitivity reactions occur, the administration of the medicinal product must be discontinued immediately and, if necessary, intravenous treatment initiated. Respective medicinal products and equipment (e.g. endotracheal tube and ventilator) have to be readily available. **Other disorders:** Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. As most diagnostic nuclear medicinal product investigations are done with low radiation doses of less than 20 mSv these adverse events are expected to occur with a low probability. The effective dose is 18 mSv at rest and 15.8 mSv at stress when the maximal recommended activity of 2000 MBq is administered. **SUPPLY CLASSIFICATION:** Prescription only medicine. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Mallinckrodt Medical B.V. Westerduinweg 3 1755 LE Petten The Netherlands **DATE OF PREPARATION:** 17-Feb-2010

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

OORSPRONKELIJK ARTIKEL

Optimizing administered FDG dose for PET imaging 433
Dr. J.A. van Dalen

Yttrium-90-radioembolisatie ter behandeling van niet-reseceerbare levermaligniteiten: nieuw in Nederland! 438
Dr. M.G.E.H. Lam

Uitvoering van de schildwachtklierprocedure bij het mammacarcinoom in Nederland, een enquête 446
Dr. G.M.M. Gommans

Surgical treatment of a hyperparathyroid crisis; a case report 452
Dr. R.J.J. Knol

CBO-RICHTLIJN

Landelijk CBO richtlijn 'Pijn bij Kanker': Gebruik van radionucliden bij pijnlijke skeletmetastasen 454
Dr. J.M.H. de Klerk

OPLEIDINGEN

Opleiding en deskundigheidsgebied klinisch fysicus bij wet geregeld 458
Ir. A.J. Arends

PROEFSCHRIFT

Improving radionuclide therapy in prostate cancer patients with metastatic bone pain 462
Dr. M.G.E.H. Lam

Preklinische studies aan holmium-166 poly(L-melkzuur) microsferen voor radioembolisatie van de leverslagader 464
Dr. M. Vente

Radiotracer imaging in PD; value of in vivo presynaptic dopaminergic measures in animal models and human disease 466
Dr. S.A. Eshuis

Radiopharmaceutical and clinical aspects of sentinel lymph node procedures in breast cancer patients 468
Dr. G.M.M. Gommans

Differentiated Thyroid Carcinoma Nuclear Medicine Studies 470
Dr. R.B.T. Verkooijen

Image derived input functions for cerebral PET studies 471
Dr. J.E.M. Mourik

ABSTRACTS

Wetenschappelijke Vergadering van de NVNG 472

KLINISCHE TRIALS

477

DIENST IN DE KIJKER

Deventer Ziekenhuis 478

CURSUSEVALUATIE

480

MEDEDELINGEN UIT DE VERENIGINGEN

481

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

482

Klifio's.....!

Heel graag presenteren wij weer een rijk gevuld, maar vooral boeiend nummer met een veelheid aan interessante artikelen en andere bijdragen. Kon u vorige keer lezen over de modernisering van de opleiding nucleaire geneeskunde voor AIOS, nu presenteert Ir. A.J. Arends u de wettelijke kaders rond de opleiding van klifio's. Met recht krijgt deze opleiding nu de status die deze verdient; het beroep is nu formeel ondergebracht in de wet BIG. Hiermee is officieel onderkend dat klinisch fysici een grote medische verantwoordelijkheid dragen doordat hun metingen en de kwaliteitsborging van apparatuur van invloed kunnen zijn op de eindresultaten van diagnostisch onderzoek. Omdat vervolgens dosimetrische berekeningen direct van invloed zijn op radionucliden therapieën valt een deel van hun handelingen aan te merken als geneeskundige handelingen. Het is dan ook meer dan terecht dat wordt onderkend dat zij onmisbaar zijn in de multidisciplinaire keten als medisch ondersteunend specialist in een ondersteunend medisch specialisme. Een mooi voorbeeld van de schoonheid van het vakgebied van de klinisch fysici treft u aan in het artikel van de hand van mede redactielid Dr. Jorn van Dalen. Hij beschrijft hierin zijn bevindingen van het gebruik van een door hem ontwikkelde innovatieve calculatie techniek ter bepaling van de meest optimale toe te dienen dosis ter bevordering van de beeldkwaliteit van PET scans van obese patiënten. Met een knipoog naar de complexiteit van de behandeling van obese patiënten lukt het de klinisch fysici wél om door de bomen weer het bos te zien in patiënten met deze groeiende westerse welvaartsziekte. Overigens, over bomen en bos gesproken; ten behoeve van het reduceren van handmatige correcties in de nog steeds groeiende aanwas van ingezonden artikelen hebben wij speciale "Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde-templates" voor Reference Manager, Endnote en Bookends op de NVNG website geplaatst. Hierbij is rekening gehouden met zowel Microsoft- als Mac-gebruikers. Wij bevelen het gebruik van deze templates zeer gaarne aan om het leven van u als auteur, maar ook het leven van ons als redactie, te veraangename!

Lioe-Fee de Geus-Oei,

Hoofdredacteur



Bij de voorplaat

*Afbeelding van een schildwachtklierprocedure bij een melanoom van de rechter flank (injectieplaats zichtbaar) met drainage naar een schildwachtklier rechts retroperitoneaal en een schildwachtklier rechts inguinaal.
 Met dank aan Dr. Renato Valdés Olmos en Dr. Iris van der Ploeg.*

GALLIUM-68 GENERATOR

The iThemba GMP produced ^{68}Ga generator provides a positron emitter for the labelling of Peptides, monoclonals etc. Which is used chiefly in Nuclear medicine departments for diagnostic purposes.

GMP – PRODUCED

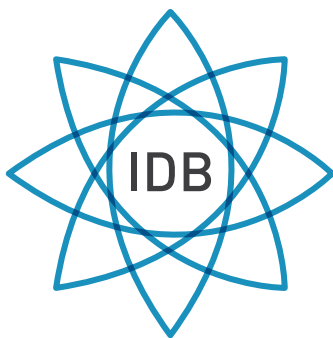
CALIBRATION IN GA-68 INSTEAD OF GE-68

DELIVERY TIME: 4 WEEKS

FULLY SHIELDED

68GE BREAKTHROUGH \leftarrow 0,002 % AT THE REFERENCE DATE

**NOW
SHIPPING
ACROSS
EUROPE**



IDB Holland bv
From Atom to Image

Please visit our new Website
for more information. www.idb-holland.com

Tel: +31 (0)13 507 9558
Fax: +31 (0)13 507 9912
Email: sales@idb-holland.com

Optimizing administered FDG dose for PET imaging



Dr. J.A. van Dalen^{1,2} Prof. Dr. V. Subramaniam³

Dhr. H. Mulder³
 Ir. P. Kamp²
 Drs. W. de Bruin¹
 Drs. M.D. Zuidwijk⁴

¹Medisch Spectrum Twente, department of Nuclear Medicine, Enschede, The Netherlands

²Ziekenhuisgroep Twente, department of Medical Physics, Hengelo, The Netherlands

³University of Twente, Biophysical Engineering, Enschede, The Netherlands

⁴Ziekenhuisgroep Twente, department of Nuclear Medicine, Hengelo, The Netherlands

Abstract

Van Dalen JA, Mulder H, Kamp P, De Bruin W, Zuidwijk MD, Subramaniam V. Optimizing administered FDG dose for PET imaging

Image quality of FDG-PET usually decreases for obese patients who are dosed using a linear relation between administered dose and patient's body mass. The aim was to optimize the administered FDG dose providing whole-body FDG-PET images of a more consistent quality, less depending on the patient's physical characteristics. Whole-body FDG-PET images using a hybrid PET-CT were studied for 51 patients. The Signal-to-Noise Ratio (SNR) in the liver was used as a measure for image quality. The dependence of SNR on patient's body mass was investigated when using a marker dose of 2.3 MBq/kg. A phantom study was performed to obtain a relation between administered dose (A_0) and SNR. Subsequently, different parameters (body mass, BMI, mass per length, lean body mass, fat mass, transverse body cross-section) were investigated and correlated with the image quality, to find the most optimal parameter for calculating the dose to be administered. Using 2.3 MBq/kg, a strong image degradation was found for obese patients ($p < 0.001$). The phantom study showed that SNR was proportional to $A_0^{1/2}$. The patient study resulted in a new dose calculation, described by $A_{\text{new}} = \eta \cdot p^\delta$, where p is the body mass or body mass per body length. In case of body mass, $\eta = 1.46 \cdot 10^{-3}$ and $\delta = 2.66$. Other parameters such as BMI were suboptimal to use (in general: $p < 0.02$). Using a linear relation between administered FDG dose and patient's body mass is suboptimal for PET imaging. It is recommended to use a power-law based calculation of dose administration, based on either body mass, or body mass per body length. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2010; 32(1):433-437

Introduction

A crucial factor in diagnosis with ^{18}F -fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) imaging is that lesions can be distinguished from background noise. Visual inspection of whole-body FDG-PET images generally suggests that scans of obese persons are of lesser quality compared to those of thinner patients. This can lead to a situation where abnormalities such as metastases cannot be separated from noise which can lead to false negative scans. Several institutes have investigated the image quality (1-3), especially for obese patients (4-6), and typically recommend to administer 6 to 10 MBq/kg. Nowadays, in The Netherlands the calculation for administration of FDG is based on the 'NEDPAS' protocol (7), where the amount of FDG to be administered depends on the PET scanner that is used, such that the variation in image quality between scanners is small and scans are interchangeable. Typically, this protocol recommends administering 2.5 MBq/kg (for 3D scanning with a minimum bed-overlap and 5 minutes per bed position). Still, widely varying protocols are being used in different institutes, e.g. also based on the body mass index (BMI) (8). As already indicated in (7) variation in image quality does not depend linearly on patient's body mass and alternative parameters should be investigated to vary dose, such as lean body mass, body surface area or BMI. I.e., currently no unambiguous procedure for administration of FDG dose for PET patients exists.

The aim of this study was to perform an optimization between the quality of whole-body FDG-PET images and a patient-dependent parameter (such as body mass) that leads to a calculation of FDG dose administration providing images of a more consistent quality, less depending on the patient's physical characteristics.

Materials and methods

Database and scanner details

For this study a database of 51 patients (age: 35-82 years, body mass: 41-140 kg, body length: 1.51-2.03 m) was used with no

visible liver abnormalities (e.g. metastases) on PET or CT. The first 40 patients were selected in consecutive order. The other 11 patients were consecutively selected on the basis of body masses above 95 kg to create a wide range of body masses. All patients underwent hybrid PET-CT scanning with low-dose CT. The PET-CT scanner that was used is a Biograph TrueV, with Pico-3D electronics (Siemens, Knoxville, USA), containing a 40-slice CT scanner. Patients were administered 2.30 MBq/kg. As sensitivity and noise-equivalent-count-rate (NECR) peak are approximately 60% higher for the TrueV system (i.e. a system with an extended axial field of view) as compared to a conventional non-TrueV system, this relatively low dose is consistent with NEDPAS. The average time between FDG administration and the start of the PET acquisition was 65 minutes (range 58 - 78 minutes).

A low-dose CT scan for localization and attenuation correction purposes was acquired in the craniocaudal direction from the skull base to the thighs. Scanning parameters included 30 mAs and 120 kV. No intravenous contrast was applied. For PET scanning, a 3D emission scan of the central body was acquired using 4 minutes per bed position. Images with CT-based attenuation correction were reconstructed, using OSEM2D with 4 iterations, 8 subsets and a Gaussian post-smoothing filter of 5 mm. A scatter correction was performed based on the method developed by Watson et al. (9,10). Prior to this study, it was explicitly checked (with the NEMA NU2-2001 image quality phantom) that reconstructions were consistent with NEDPAS criterions.

Quality of FDG-PET images

The Signal-to-Noise Ratio (SNR) was used as a measure of the quality of the PET images. The SNR was analyzed as a function of the patient's body mass. This SNR was determined for each patient in the liver, as this is the only organ that has a relatively homogeneous distribution of FDG uptake (11). In four slices, the mean signal and the standard deviation (SD) were measured in a selected area in the liver. This manually made selection was chosen sufficiently far away from the boundaries of the liver, to avoid possible side effects from the partial volume effect. The ratio of these two values provides four values for SNR and its mean value was taken as a measure of the quality of the image. The selected slices were chosen at a position where the cross-section area of the liver was at maximum. For each patient the mean SNR was determined four times, to measure the uncertainty/reproducibility.

To test the hypothesis that the measured SNR is independent of the patient's body mass a linear regression test (F-test) was used. The level of significance was set to 0.05.

Phantom study

The NEMA NU2-2001 torso-shaped image-quality phantom was used to find a relation between SNR and number of decayed nuclei (N) of FDG in the field of view (FOV) of the PET scanner

during an acquisition. The phantom consists of six spheres (diameters 11.9, 15.6, 20.2, 24.8, 31.3, 40.6 mm) filled with water (no radioactive dose). The background was filled with an initial dose at the start of the first acquisition (A_0) of 46.4 MBq, which led to a concentration of 4.8 kBq/mL. Using A_0 and the actual acquisition time, N was calculated. Multiple acquisitions with varying acquisition times were acquired. Images were reconstructed in the same manner as for patient data. Furthermore, SNR was measured as explained above. Data were fitted with a power-law function $SNR = a \cdot N^n$, where a and n are fit parameters. Similar measurements were performed with a cylindrical phantom (diameter 26.8 cm), to investigate the impact of shape and size. In case $SNR = a \cdot N^{1/2}$, which can be expected (12), this would be consistent with a Poisson distributed random process that builds up the PET image.

Optimization FDG administration

From the phantom experiment a relation between administered dose A_a and SNR is obtained: $SNR = \alpha \cdot A_a^n$, where α is a constant and n is derived from the phantom study. By dividing SNR by A_a^n a normalized SNR is obtained, called SNR', which would be equal to α and represents an SNR for a dose A_a equal to one. By using SNR' the dependence of the administered dose is artificially removed. This concept will be used further on.

To find the best (cor)relation between SNR' and a patient-dependent parameter, the following parameters were investigated: patient's body mass, BMI (body mass per length squared), lean body mass (using Humes' and James' definitions), fat mass (defined as body mass minus the lean body mass), body mass per body length and a transverse cross-section area (defined as the CT-based body cross-section area at the region where the cross-section of the liver is largest).

To investigate which parameter is favourable, SNR' was fitted to the function $\beta \cdot p^d$, where β and d are fit parameters and p the patient dependent parameter (e.g. body mass). Next, the correlation coefficient (R^2) was determined for each relation of patient dependent parameter (SNR' as a function of p). Furthermore, for each relation, the relative error of each data point was compared to its corresponding fit result. Standard deviations of the various relative-error distributions were compared and the F-test was used to test the hypothesis that the standard deviations of two distributions are equal. The level of significance was set to 0.05.

To determine a new calculation for FDG dose administration it is necessary to determine an acceptable SNR, denoted by SNR''. To arrive at a constant SNR'' for each patient, SNR' was multiplied by a factor A_{new}^{-n} , where A_{new} is the new proposed administered dose. Hence, one can derive a formula for the proposed administered dose which is hypothesized to lead to a constant SNR'', less depending on

the patient. I.e. $SNR' = SNR/A_a^n = \beta \cdot p^{-d}$ and $SNR'' = A_{new}^{-n} \cdot SNR'$. Combining these two formulas leads to: $A_{new} = (\beta^{-1} \cdot SNR'' \cdot p^d)^{1/n}$, or $A_{new} = \eta \cdot p^\delta$, where $\eta = (\beta^{-1} \cdot SNR'')^{1/n}$ and $\delta = d/n$.

Results

Figure 1 shows the measured SNR as a function of the patient's body mass. The average SD of the measured values of SNR was 8.5% (range 0.4 – 15.9%). The measured SNR strongly depends on the patient's body mass ($p < 0.001$): an increasing body mass leads to a degrading SNR when using a linear relation between administered FDG dose and body mass.

The measured SNR was determined as a function of N for the image quality phantom. The fit resulted in $SNR = 4.58N^{0.49}$ and $R^2 = 0.999$. Measurements of the cylindrical shaped phantom resulted in $SNR = 2.43N^{0.47}$ and $R^2 = 0.999$. Hence, the value of n turns out to be consistent with 0.5 (within 7%). Therefore, $n = 1/2$ is used further on.

To find the optimal parameter the following parameters were investigated: body mass, BMI, lean body mass, fat mass, mass per length and cross-section area. As an illustration, figure 2 shows SNR' as a function of body mass and of BMI, respectively. Moreover, table 1 shows the fit results as well as the results of the statistical measurements. Considering these results, patient's body mass, body mass per length and the transverse cross-section area turn out to be preferable. The other parameters are outperformed by these 3 parameters.

Figure 3 shows an illustration of the proposed FDG dose to be administered using patient's body mass. The relation is described by $A_{new} = \eta \cdot p^\delta = 1.46 \cdot 10^{-3} p^{2.66}$, where p is the body mass. Also shown are 95% confidence interval curves based on the SD of the fit results. The curves deviate typically 12% to 17% from the fit, the higher value corresponding to larger body mass. Experienced nuclear medicine physicians chose an SNR'' of 6 as an acceptable SNR. The FDG dose to be administrated can also easily be computed using a different SNR'', or a different patient-related parameter.

Discussion

The SNR in the liver was used as a measure for the quality of the PET images, similar to other studies (11). The question might arise if this best represents the image quality of complete whole-body PET images. At least one could state that, if the quality in the liver is acceptable, it is likely that the quality in the whole body is acceptable, as the relative amount of scatter and attenuation at the region of the liver is the largest compared to the rest of the body. Moreover, the liver was the only organ/tissue with a relatively homogenous concentration of FDG. Further, SNR is related to the contrast resolution: the higher SNR, the better the contrast resolution.

From figure 1 a wide variation between data points is observed. One of the reasons is the uncertainty in the measured SNR.

The average standard deviation of all the measured values of SNR was 8.5%. Also the non-uniformity in the liver might play a role. A fully uniform FDG distribution in the liver is not to be expected. In any case, PET images were selected when no liver abnormalities were visible on PET or CT. Another reason might be the difference between individual patients: the metabolism varies in each patient. Furthermore, shape and size of

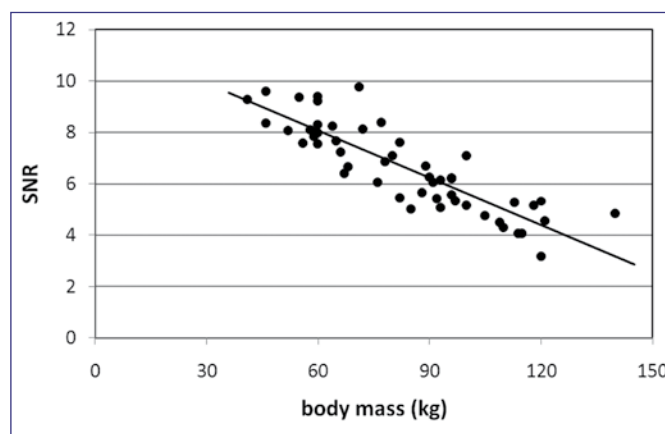


Figure 1. Measured SNR as a function of body mass using a linear relation between administered dose and body mass (2.30 MBq/kg).

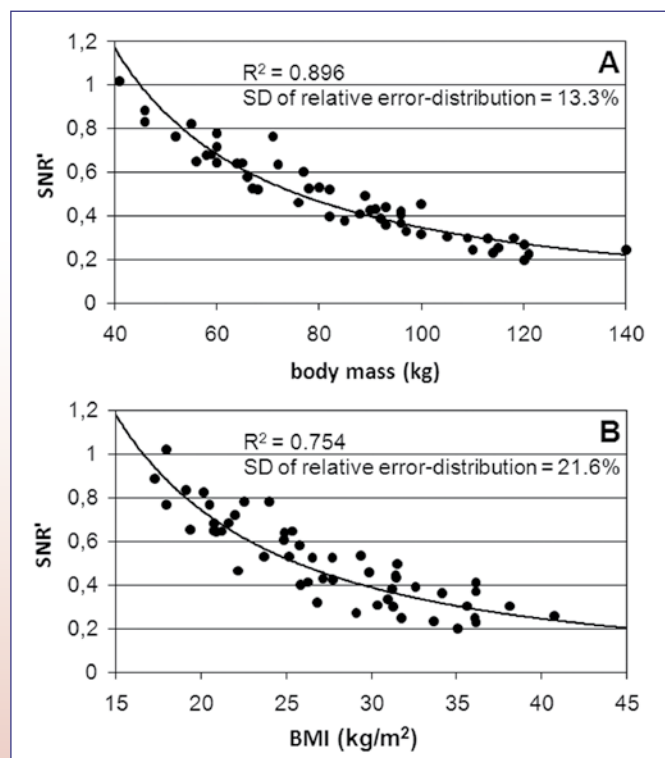


Figure 2. SNR' as a function of the body mass (A) and BMI (B). Also the fit results are shown.

Parameter	Fit par. β	Fit par. d	R^2	SD of the relative-error distribution (%)	p-values of F-test compared to body mass
Body mass (kg)	157.3	1.328	0.896	13.3	-
BMI (kg/m ²)	90.4	1.600	0.754	21.6	<0.001
Lean body mass Hume (kg)	467	1.734	0.792	19.0	0.014
Fat mass Hume (kg)	4.30	0.688	0.800	19.2	0.011
Lean body mass James (kg)	182	1.486	0.691	25.9	<0.001
Fat mass James (kg)	3.57	0.649	0.743	22.0	<0.001
Mass per length (kg/m)	158.3	1.518	0.870	15.2	0.40
Cross-section area (cm ²)	608	1.255	0.886	14.4	0.61

Table 1. Statistical results of the relation between SNR' and patient dependent parameters.

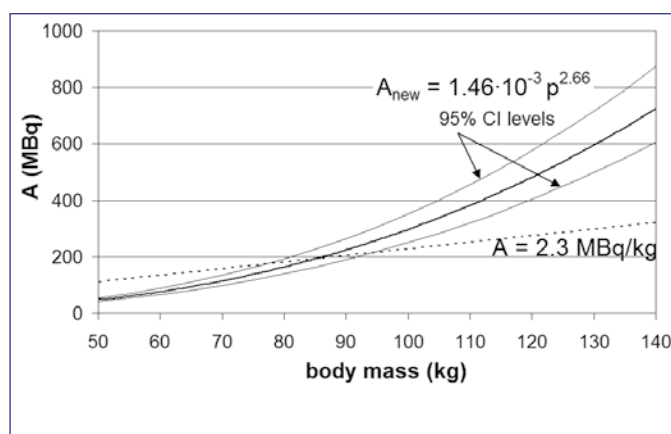


Figure 3. Proposed power-law based FDG dose administration as a function of the patient's body mass, using SNR''=6. Also shown are the 95% confidence interval levels and the dose based on 2.30 MBq/kg (dashed line).

surrounding tissue/organs varies from patient to patient, which might affect image quality and hence SNR measurements.

For two phantoms it was shown that SNR was approximately proportional to $N^{1/2}$. Apparently, all kinds of corrections (e.g. attenuation and scatter) do not significantly affect the random statistical process which builds up the PET image. There might be an influence of the reconstruction of images on SNR. However, in a separate analysis it was shown that, apart from a multiplicative factor that influences the absolute value of SNR, the relation between SNR and N is within 10% independent of reconstruction methods and settings that are used in clinical situations (data not shown). This gives confidence that results from this study can be translated to other reconstructions and scanners. Most likely, for PET scanners using the time-of-flight technique this analysis has to be reinvestigated.

Several functions could be used as a fit for phantom and patient data. From both the phantom and patient study power-law based fits were chosen, as those fits provided the best correlation coefficients, compared to linear fits or exponential fits.

After a certain amount of radioactive dose inside the FOV of the PET scanner saturation will occur. At that moment the scanner reaches its count-rate capability. In a separate analysis several measurements were performed to find this saturation turning point for the scanner described previously (data not shown). The result was that if $A_0 > 1$ GBq (implying that about 100 MBq is within the FOV of the PET scanner during the acquisition) the saturation starts to become significant (>10%). In case this value would be reached in clinical practice it is better to increase the scan duration, instead of the administered dose. A study by Masuda et al. (11), also suggested that at some point the image quality of large (Japanese) patients can only be enhanced by scanning for longer periods. For LSO scanners (non-TrueV) no additional improvement in image quality is to be expected when administrating more than 529 MBq. For systems with an elongated axial FOV (TrueV systems) and Pico-3D electronics, as used in this study, it is justifiable to increase the dose beyond 529 MBq, as the NECR for these systems is significantly higher.

In this study, phantom study results were extrapolated to patient studies. It is not obvious that patients and phantoms results are interchangeable. For patients, noise might be a consequence of e.g. non-uniformities in the liver, variations in metabolism and surrounding tissue that interfere with the measurements. Also movement of the patient, e.g. breathing, might influence the measurements. These features are not present in phantom data. This might lead to some uncertainties when using phantom results in a patient study. In case SNR would change differently compared to the relation $SNR = \alpha \cdot A_a^{1/2}$, which could occur (13), this would affect the new calculation method for administered dose. This new calculation method was therefore also evaluated for a situation where the power of A_a deviated 10% from the initial relation (i.e. for $n=0.45$; data not shown). The effect turns out to be small: it is negligible for patients < 100 kg and slightly increases to more than 10% for patients > 153 kg.

Furthermore, for the patient study the relation $SNR \sim A_a^n$ was used. I.e. the assumption is made that N is proportional to A_a . This is an approximation: N is determined during an acquisition and A_a at the time of administration. N can only be proportional to A_a if the time between administration and acquisition is

constant for all patients, the relative renal elimination of FDG and subsequent bladder voidance is constant and the scan duration per bed position remains constant. From the patient database the time difference between FDG administration and acquisition seems to be reasonable constant (mean \pm SD = 65 \pm 5 minutes). Furthermore, the scan duration per bed position was always 4 minutes. Renal elimination is approximately 20% of the administered dose within the first 2 hours (14). Hence, as bladder voidance varies between patients, small uncertainties might occur in the assumption $N \sim A_a$.

Observations of experienced nuclear medicine physicians led to the subjective conclusion that an SNR'' of 6 is acceptable. This would correspond to a body mass of approximately 90 kg (see figure 1). It remains debatable however what an acceptable value of SNR'' is. Furthermore, it should be realized that for other reconstructions (or reconstruction settings) SNR'' will likely change as images might become smoother or noisier. Hence, the multiplicative factor η in $A_{\text{new}} = \eta \cdot p^{\delta}$, where $\eta = (\beta^{-1} \cdot \text{SNR}'')^{1/n}$, depends on the reconstruction (settings) applied.

In the patient study 3 parameters did not significantly differ from each other: body mass, body mass per length and the transverse cross-section area were found to be the best parameters to describe SNR''. The last parameter does not seem to be practical as CT images have to be used and therefore it would be time-consuming. Intuitively, the mass per length might be a better parameter to use compared to the body mass, but this cannot be concluded from the results. A reason for this might be the uncertainty in the determination of SNR. An average SD of 8.5% in the measured SNR limits the possibility of finding a better result. Another important observation was that BMI is a suboptimal parameter to use.

The suggested power-law based calculation of administered FDG dose indicates that obese patients have to be administered a higher dose. On the other hand, patients with a lower body mass can be administered a lower dose. The financial consequences of such a change turn out to be negligible in this study. The break-even-point was reached in case of SNR''=6.4 (data not shown). There is also an effect on the patient radiation dose. Large patients might obtain more than 10 mSv, whereas smaller patients might not even obtain 2 mSv. Still, in all cases the total radiation dose is not excessively high.

Conclusions

Using a linear relation between administered FDG dose and patient's body mass is suboptimal for whole-body PET imaging. It is recommended to use a power-law based calculation of dose administration ($A_{\text{new}} = \eta \cdot p^{\delta}$) providing FDG-PET images of a more constant quality, less depending on the patient. Either patient's body mass or body mass per length are recommended to be used. The added (diagnostic) value of this power-law based FDG dose administration has to be investigated by using it in clinical practice.

References

1. Watson CC, Casey ME, Bendriem B, Carney JP, Townsend DW, Eberl S, et al. Optimizing Injected Dose in Clinical PET by Accurately Modeling the Counting-Rate Response Functions Specific to Individual Patient Scans. *J Nucl Med.* 2005;46:1767-8
2. Everaert H, Vanhove C, Lahoutte T, Muylle K, Cavelliers V, Bossuyt A, et al. Optimal dose of 18F-FDG required for whole-body PET using an LSO PET camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:1615-9
3. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. FDG-PET: Procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30:115-24
4. Halpern BS, Dahlbom M, Quon A, Schiepers C, Waldherr C, Silverman DH, et al. Impact of patient weight and emission scan duration on PET-CT image quality and lesion detectability. *J Nucl Med.* 2004;45:797-801
5. Halpern BS, Dahlbom M, Auerbach MA, Schiepers C, Fueger BJ, Weber WA, et al. Optimizing imaging protocols for overweight and obese patients: a lutetium orthosilicate PET-CT study. *J Nucl Med.* 2005;46:603-7
6. Botkin CD, Osman MM. Prevalence, challenges, and solutions for 18F-FDG PET studies of obese patients: a technologist's perspective. *J Nucl Med Technol.* 2007; 35:80-3
7. Boellaard R, Oyen W, Hoekstra C, Comans E, Visser E, Willemsen A, et al. The Netherlands protocol for standardization of FDG whole body PET studies in multi-center trials (NEDPAS). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:2320-33
8. Matsumoto K, Matsuura H, Minota E, Sakamoto S, Nakamoto Y, Senda M, Evaluation of optimized injection dose and acquisition time using body mass index for three-dimensional whole-body FDG-PET. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi.* 2004; 60:1564-73
9. Watson CC. New, faster, image-based scatter correction for 3D PET. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2000; 47:1587-94
10. Watson CC, Newport D, Casey ME. A single scatter simulation technique for scatter correction in 3D PET, in *Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiation and Nuclear Medicine*, edited by B Bendriem and DW Townsend. Kluwer Academic, Dordrecht. 1998; 255-68
11. Masuda Y, Kondo C, Matsuo Y, Uetani M, Kusakabe K. Comparison of Imaging Protocols for 18F-FDG PET-CT in Overweight Patients: Optimizing Scan Duration Versus Administered Dose. *J Nucl Med.* 2009;50:844-8
12. Budinger TF. PET instrumentation: what are the limits? *Semin Nucl Med.* 1998; 28:247-267
13. Boellaard R, van Lingen A, Lammertsma A. Experimental and clinical evaluation of iterative reconstruction (OSEM) in dynamic PET: quantitative characteristics and effects on kinetic modeling. *J Nucl Med.* 2001;42:808-17
14. Swanson DP, Chilton HM, Thrall JH. *Pharmaceuticals in medical imaging.* MacMillan Publishing Co, New York. 1990

Yttrium-90-radioembolisatie ter behandeling van niet-reseceerbare levermaligniteiten: nieuw in Nederland!



Dr. M.G.E.H. Lam¹

Dr. M.A.A.J. van den Bosch¹

Dr. M.A.D. Vente¹

Dr. A.D. van het Schip¹

Dr. J.F.W. Nijsen¹

Dr. B.A. Zonnenberg^{1,2}

¹ Afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Afdeling Interne Geneeskunde & Infectieziekten, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Abstract

Lam MGEH, Van den Bosch MAAJ, Vente MAD, Van het Schip AD, Nijsen JFW, Zonnenberg BA. Yttrium-90-radioembolisatie ter behandeling van niet-reseceerbare levermaligniteiten: nieuw in Nederland!

⁹⁰Y-radioembolization is a new anti-cancer treatment modality in the Netherlands. It is based on intra-arterial injection of radioactive particles (⁹⁰Y-microspheres) into the arteria hepatica. Both primary and secondary liver tumors may be treated by means of this so called radioembolization technique.

The patient's benefit consists of an improvement in overall survival and an improvement in quality of life. The aim of this article is to give an insight into the introduction of this new treatment modality in the University Medical Center Utrecht (UMC Utrecht). The treatment protocol, indications and contra-indications, the techniques and the side-effects will be discussed, guided by treatment logistics as currently applicable in the UMC Utrecht. The UMC Utrecht experience will be illustrated by the first clinical results. Finally, some clinical results from the literature will be discussed with special attention for ongoing clinical research in this field.

Tijdschr Nucl Geneesk 2010; 32(1):438-444

Samenvatting

Yttrium-90 (⁹⁰Y)-radioembolisatie is een voor Nederland nieuwe behandelingsmethode. Deze vorm van inwendige therapie behelst de intra-arteriële toediening van radioactieve ⁹⁰Y-microsferen in de arteria hepatica voor de behandeling van zowel primaire als secundaire niet-reseceerbare levermaligniteiten. Het levert patiënten een verbetering op van zowel de overleving als de kwaliteit van leven. Doel van dit artikel is inzicht te geven in de introductie van

⁹⁰Y-radioembolisatie in het UMC Utrecht. Het protocol, de indicaties en contra-indicaties, de technieken en de bijwerkingen zullen worden besproken aan de hand van de logistiek van deze therapie, zoals ingevoerd in het UMC Utrecht. Daarbij zullen ervaringen met en de beperkingen van ⁹⁰Y-radioembolisatie geïllustreerd worden aan de hand van de eerste resultaten uit de klinische praktijk. Tot slot zal de relevante literatuur besproken worden met daarbij met name aandacht voor lopend klinisch onderzoek op het gebied van ⁹⁰Y-radioembolisatie.

Introductie

Begin 2009 werd in het UMC Utrecht een nieuwe therapie geïntroduceerd, genaamd Yttrium-90 (⁹⁰Y)-radioembolisatie. In samenwerking met de firma SIRTex Medical Ltd (Bonn, Duitsland) werd een team bestaande uit een internist-oncoloog, een interventieradioloog en een nucleair geneeskundige getraind in de uitvoering van deze behandeling. Inmiddels is een twintigtal patiënten behandeld en heeft de procedure zich uitgekristalliseerd. Zoals ook uit dit stuk zal blijken is de goede samenwerking tussen de betrokken specialisten cruciaal voor het slagen van de behandeling.

⁹⁰Y-microsferen

Voor de behandeling van levermaligniteiten (zowel primair als secundair) door middel van radioembolisatie wordt gebruik gemaakt van de unieke vasculaire anatomie van de lever. Het normale leverparenchym wordt voor 70% gevoed door de vena portae en voor 30% door de arteria hepatica, terwijl levertumoren vrijwel uitsluitend van bloed worden voorzien door de arteria hepatica. Toediening van therapie in de arteria hepatica zorgt voor een preferentiële 'flow' naar en daarmee 'targeting' van het maligne weefsel. Het gezonde leverparenchym wordt grotendeels gespaard. Er zijn 2

geregistreerde producten of ⁹⁰Y-microsfeerpreparaten op de markt, te weten SIR-Spheres® (SIRTeX, Bonn, Duitsland) en TheraSphere® (MDS Nordion, Ottawa, Canada), gemaakt van respectievelijk hars en glas. De SIR-Spheres® microsferen zijn goedgekeurd door de FDA als medisch hulpmiddel voor gebruik bij inoperabele levermetastasen van het colorectaal carcinoom, terwijl TheraSphere® microsferen in de Verenigde Staten zijn goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met een inoperabel hepatocellulair carcinoom, in de palliatieve setting of als overbrugging naar transplantatie. In Europa hebben beide preparaten een CE-markering als medisch hulpmiddel (Active Implantable Medical Device) voor gebruik bij inoperabele levermaligniteiten zonder gespecificeerde origine. De verschillen uiten zich met name in de specifieke activiteit (hoeveelheid radioactiviteit / deeltje) van de microsferen en dientengevolge het aantal microsferen in een dosis (tabel 1). In Utrecht hebben we gekozen voor radioembolisatie met de SIR-Spheres® vanwege de grote internationale ervaring met dit product (verreweg grootste marktaandeel) en de gunstiger uitkomst (qua tumorrespons) in een recent uitgevoerde meta-analyse (1). De lagere specifieke activiteit en daarmee het grotere aantal toe te dienen microsferen zorgt theoretisch voor een meer diffuse verdeling rond de tumor.

Selectie van patiënten

Een meerderheid van de patiënten komt van buiten het UMC Utrecht. Zij worden net als interne patiënten door hun behandelaar doorverwezen. Vervolgens vindt er een poliklinische evaluatie plaats in multidisciplinair verband (internist-oncoloog, interventieradioloog en nucleair geneeskundige). De belangrijkste voorwaarde om in aanmerking te komen voor ⁹⁰Y-radioembolisatie is dat de lever de dominante lokalisatie is van de maligniteit. ⁹⁰Y-radioembolisatie wordt niet gelimiteerd door het aantal en evenmin door de grootte van de tumoren, tenzij de tumorbelasting excessief is, d.w.z. dat meer dan 70% van het totale levervolume is ingenomen

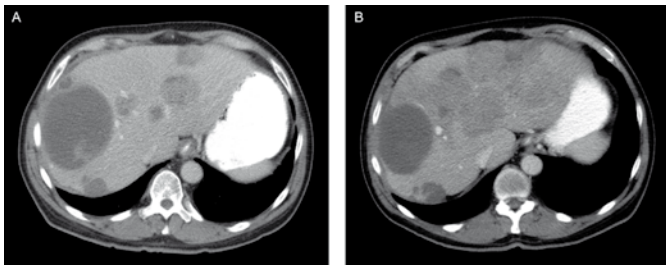
door tumor. Uiteraard dient de leverfunctie adequaat te zijn (ALAT, ASAT en AF ≤5x ULN, bilirubine ≤1,5x ULN), evenals de nierfunctie (creatinine ≤1,5x ULN) vanwege het gebruik van een jodiumhoudend contrastmiddel en het bloedbeeld (leukocyten >4,0 x 10⁹/l, trombocyten >150 x 10⁹/l). Patiënten komen niet in aanmerking voor ⁹⁰Y-radioembolisatie indien de algemene toestand te slecht is (WHO performance status >2, ernstige systemische ziekte, actieve hepatitis B en/of C, Child Pugh C). Trombose van de poortader, portale hypertensie, splenomegalie en ascites zijn relatieve contra-indicaties. Afhankelijk van de klinische status en de leverfunctie wordt een keuze gemaakt voor behandeling van de gehele lever in één keer of behandeling in 2 tempi (dat wil zeggen eerst de rechter en vervolgens de linker leverkwab). De laatste benadering is veiliger vanwege behoud van reservecapaciteit als de behandeling het normale leverparenchym teveel beschadigt. Daarbij moet wel aangemerkt worden dat onze ervaring leert dat de tumoren in het niet-behandelde deel van de lever progressief lijken door te groeien, zelfs aanzienlijk sneller dan men op basis van de voorgeschiedenis en klinische ervaring zou mogen verwachten (figuur 1). Na lysis van het behandeld tumorweefsel vrijgekomen actieve stoffen (zoals VEGF) zouden daarbij een rol kunnen spelen. Voor zover bekend is dit fenomeen nog niet gerapporteerd in de literatuur over ⁹⁰Y-radioembolisatie, maar zolang het precieze mechanisme hierachter nog niet opgeklaard is en de incidentie ervan nog niet goed bekend, behandelen wij bij patiënten, indien mogelijk, de gehele lever in één sessie en houden in de overige gevallen een interval van maximaal 4 weken aan, waarbij de rechter (want grootste) leverhelft het eerst aan bod komt.

Opname

Rond elke angiografische procedure is een opname gepland van 3 dagen (opname om 15.00 uur de dag voor angiografie, ontslag om 11.00 uur de dag na angiografie). Elke angiografie wordt voorafgegaan door prehydratie (1,5 l/24 uur NaCl 0,9%)

	⁹⁰ Y-SIR-Spheres®	⁹⁰ Y-TheraSphere®
Matrix	Hars	Glas
Diameter	32 micrometer	25 micrometer
Isotoop	⁹⁰ Yttrium	⁹⁰ Yttrium
Halveringstijd	64 uur	64 uur
Aantal microsferen / dosis	50 miljoen	4 miljoen
Gewicht per dosis	1370 mg	110 mg
Activiteit per microsfeer	50 Bq	1250-2500 Bq
Activiteit per dosis	3 GBq	5 GBq
Beeldvorming	Bremsstrahlung	Bremsstrahlung
Testdosis	^{99m} Tc-MAA	^{99m} Tc-MAA

Tabel 1. Eigenschappen van ⁹⁰Y-SIR-Spheres® en ⁹⁰Y-TheraSphere®. Let op de verschillen in specifieke activiteit en aantal microsferen.

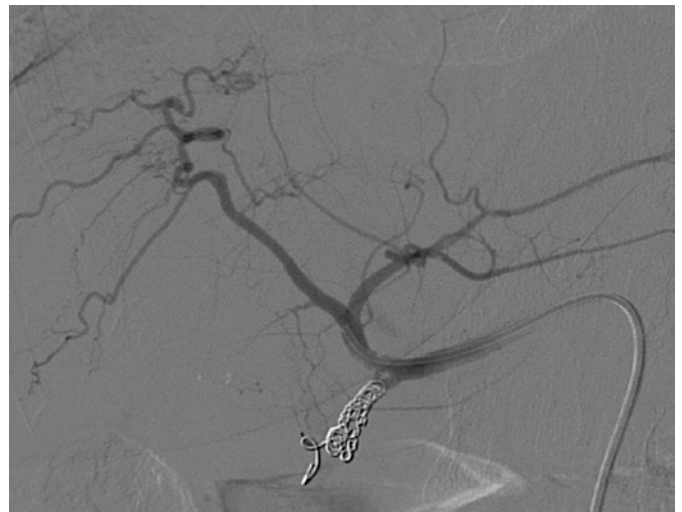


Figuur 1. Progressieve groei van levermetastasen (pancreas-carcinoom) in de niet-behandelde linker leverkwab in vergelijking met regressie van levertumoren in de behandelde rechter leverkwab (835 MBq). A is een CT opname voor behandeling; B circa 2 maanden na behandeling van de rechter leverkwab.

en premedicatie (dexamethason 10 mg en ondansetron 8 mg intraveneus 1 uur voor angiografie). Ook na angiografie wordt de patiënt goed gehydrateerd ter voorkoming van contrastnefropathie. Pijn kan acuut gecoupeerd worden met opiaten intraveneus of subcutaan. De stralingsbelasting voor klinisch personeel en de omgeving van de patiënt is gering. Op basis van de interne vergunning krijgen patiënten leefregels mee voor 2 dagen na ontslag.

Vorbereiding voor behandeling: de MAA-procedure

Radioembolisatie met SIR-Spheres® zorgt voor een bepaalde mate van macro-embolisatie. Het gevolg hiervan is soms enige stasis van de arteriële bloedstroom van de lever. Daarbij kan soms een omgekeerde bloedstroom (backflow) optreden met als mogelijke consequentie depositie van activiteit buiten de lever in organen als duodenum, maag, pancreas of milt. Ter voorkoming van deze ernstige complicatie worden de zijtakken van de arteria hepatica propria / communis afgesloten met behulp van coils. Vanwege de collaterale vaatvoorziening van de bovenbuikorganen worden deze vanwege het coilen niet ischemisch beschadigd. De arteria gastroduodenalis wordt in ieder geval gecoild (figuur 2). Als gekozen wordt voor behandeling van de gehele lever in één keer wordt na het coilen de catheter met de tip in de arteria hepatica propria gelegd. Bij behandeling in 2 tempi wordt de catheter verder opgeschoven in de arteria hepatica dextra of sinistra. Ook superselectieve catheterisatie van een segment of subsegment is mogelijk. In alle gevallen wordt na het coilen 150 MBq ^{99m}Tc-macro-albumine aggregaten (^{99m}Tc-MAA) toegediend. Deze dosis ^{99m}Tc-MAA wordt gebruikt als surrogaat voor de SIR-Spheres®. Aan de hand van de beoordeling van de distributie van de ^{99m}Tc-activiteit wordt besloten of verwacht kan worden dat de verdeling van de SIR-Spheres® gunstig c.q. veilig zal zijn. Zowel planaire opnamen van thorax en abdomen als SPECT-opnamen van de bovenbuik worden hiertoe bestudeerd. Er wordt daarbij gelet op distributie in de lever (vergeleken met CT-beelden), extrahepatische depositie van activiteit en shunting naar de longen. Extrahepatische depositie (figuur 3) evenals een longshunt van >20% zijn absolute contra-indicaties. Shunting



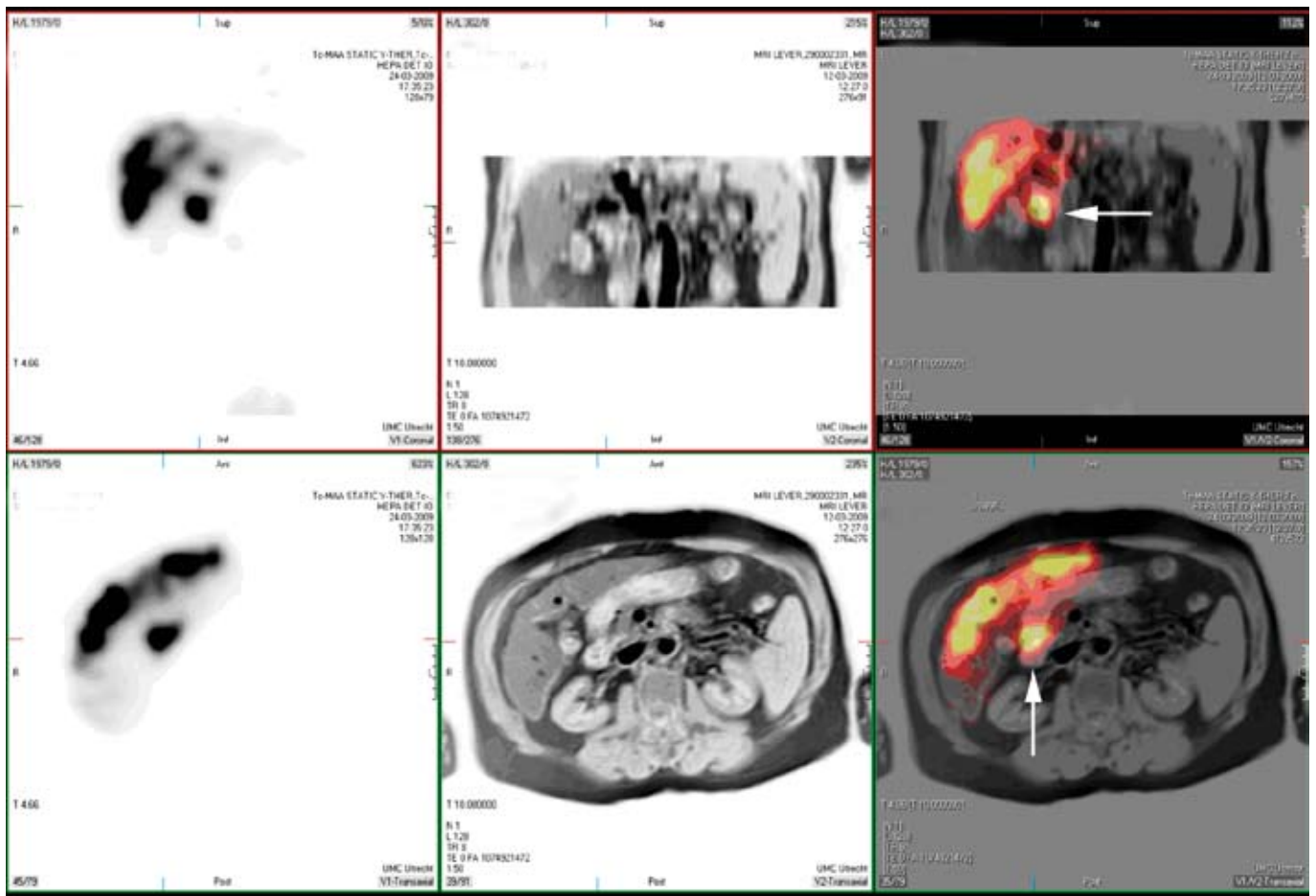
Figuur 2. De arteriële vaatvoorziening van de lever bij een patiënte met levermetastasen van een neuro-endocriene tumor (carcinoid). De arteria gastroduodenalis wordt bij elke patiënte gecoild ter voorkoming van extrahepatische depositie van activiteit.

naar de longen wordt berekend met behulp van planaire scintigrafie: shuntpercentage in % = geometrisch gemiddelde longen / (geometrisch gemiddelde longen + geometrisch gemiddelde lever). Bij 4 patiënten (circa 1 op 5) leverde dit een dosisreductie op.

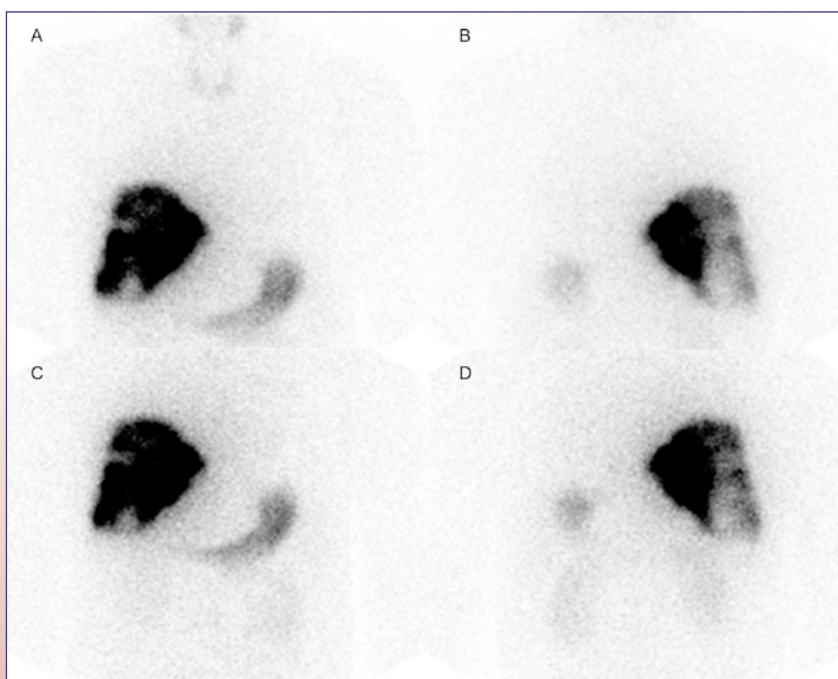
Het preparaat ^{99m}Tc-MAA wordt direct voor toediening aan de patiënt gelabeld in het lab (inclusief kwaliteitscontrole). Desondanks is er bij scintigrafie vaak vrij pertechnetaat te zien in de schildklier, nieren en maag, waarbij de diffuse opname van vrij pertechnetaat onderscheiden moet worden van meer focale opname van activiteit als gevolg van extrahepatische depositie van ^{99m}Tc-MAA (figuur 4). Dit is een potentieel nadeel van het gebruik van ^{99m}Tc-MAA. Mogelijk ligt hier het interval tussen injectie en opnamen (circa 0,5 – 1 uur) aan ten grondslag. Overigens wordt in de bestaande literatuur blokkade m.b.v. kaliumjodide of perchlooraat, om opname van vrij pertechnetaat tegen te gaan, niet geadviseerd. Klinisch relevante problemen op dit vlak zijn voorsnog nooit beschreven. Dat is ook onze ervaring. Wij maken daarom thans geen gebruik van blokkade.

Dosisberekening

Voor berekening van de dosis wordt, zoals geadviseerd door SIRTex, voorsnog de volgende formule gehanteerd: $A_{\text{lever}}^{\text{gehele}} = \text{BSA} - 0.2 + \text{LI}$, waarin A = Dosis in GBq, BSA = Body Surface Area in m², LI = Liver Involvement van maligniteit, uitgedrukt in fractie van de gehele lever. Feitelijk betekent dit dat in de praktijk de dosis nooit hoger zal zijn dan circa 3 GBq, de hoeveelheid radioactiviteit die door SIRTex aangeleverd wordt (woensdag voor 12.00 uur bestellen voor de week erna, calibratie dag van therapie: 3.0 GBq ± 10% om 23.00 uur). Aan de hand van de verdeling van ^{99m}Tc-MAA op SPECT-CT fusiebeelden wordt op basis van CT het volume berekend



Figuur 3. SPECT-MRI fusie na toediening van 150 MBq ^{99m}Tc -MAA. De extrahepatische depositie van activiteit in het duodenum is een absolute contra-indicatie voor behandeling.



Figuur 4. Planaire scintigrafie na toediening van 150 MBq ^{99m}Tc -MAA. Behalve verdeling van activiteit over de rechter leverkwab is er diffuse opname van vrij pertechnetaat in schildklier, maag en nieren. A: thorax anterior; B: thorax posterior; C: thorax / abdomen anterior; D: thorax / abdomen posterior.

van dat deel van de lever waar de ^{99m}Tc -MAA zich verdelen, ergo het te behandelen deel van de lever. Vervolgens is $A_{\text{te behandelde deel lever}} = A_{\text{gehele lever}} \cdot \text{Fractie te behandelen deel t.o.v. gehele lever}$. Dosisaanpassing vindt plaats naar aanleiding van eventuele shunting naar de longen. Bij shunting >10% en <20% wordt een 50% dosisreductie gehanteerd. Een shuntingspercentage >20% is een absolute contra-indicatie. Wat betreft dosimetrie wordt in de literatuur nog wel eens een dosis op de lever genoemd, uitgedrukt in Gray (geabsorbeerde ioniserende-stralingsdosis in weefsel in J/kg). Hierbij gaat men uit van een homogene verdeling van de ^{90}Y -microsferen over het behandelde deel van de lever. Als 1 GBq ^{90}Y alle energie afgeeft in 1 kg weefsel geeft dit 50 Gray. Zo zou een dosis van 3 GBq ^{90}Y -microsferen in 1,5 kg lever een dosis opleveren van 100 Gray. De kritieke dosis voor normaal leverparenchym is circa 35 Gray (gebaseerd op uitwendige radiotherapie). Hierbij moeten een aantal belangrijke kanttekeningen gemaakt worden: (i) de verdeling is in werkelijkheid niet homogeen, waardoor de dosis ter plaatse van concentraties rond de tumor veel hoger zal zijn (factor 5-10) en tegelijk een groot deel van de lever gespaard blijft; (ii) niet alle energie wordt afgegeven in het leverparenchym, maar ook aan omringende weefsels; (iii) de dosis op het bloedcompartiment als gevolg van leverdoorbloeding mag niet verwaarloosd worden. In ieder geval kan op basis van een ruwe schatting gesteld worden dat de dosis op de levertumoren in vrijwel alle gevallen boven de 100 Gray ligt. Verbetering van de dosimetrie is uiteraard zeer wenselijk. Daarbij zouden tumor-non-tumor ratio's met behulp van biodistributie op ^{99m}Tc -MAA-scintigrafie berekend moeten worden en samen met de volumina van de tumoren meegewogen moeten worden in de berekening. Tevens zou de shunting naar de longen meegenomen moeten worden. Dit zou o.a. verbeterd kunnen worden met kwantitatieve SPECT-CT.

Therapie

Een week na de 'MAA-procedure' vindt de daadwerkelijke therapie plaats. De interventieradioloog plaatst de tip van de catheter op exact dezelfde plaats als tijdens de ^{99m}Tc -MAA-injectie. Dit is cruciaal, omdat immers in deze positie gecontroleerd is hoe de biodistributie na injectie zal zijn. De therapie wordt gezamenlijk uitgevoerd door de interventieradioloog en de nucleair geneeskundige. De ^{90}Y -microsferen worden met behulp van water voor injectie uitgespoeld uit een flesje (afgeschermd met een perspex omhulsel) dat middels een slangensysteem is aangesloten op de catheter (doorgaans 3 French)(figuur 5). De nucleaire geneeskundige dient via het toedieningsstelsel de microsferen intermitterend toe aan de patiënt. De interventieradioloog controleert intermitterend met behulp van contrast of de antegrade flow goed blijft, of dat er retrograde flow optreedt en of de catheter goed ligt. Deze intermitterende aanpak is wenselijk om een acuut emboliserend effect van de circa 50 miljoen microsferen te voorkomen c.q. vlug te onderkennen en omdat het contrast

niet gemengd mag worden met de ^{90}Y -microsferen, waardoor bovenstaande controles niet gelijktijdig met de toediening van de ^{90}Y -microsferen kunnen gebeuren.

Een dag na therapie vindt post-therapie scintigrafie plaats met behulp van ^{90}Y -bremsstrahlung. Dit bestaat uit planaire opnamen van thorax en abdomen, evenals SPECT-opnamen van de bovenbuik. Er wordt daarbij opnieuw gelet op distributie in de lever, gecontroleerd op extrahepatische depositie van activiteit en op het voorkomen van shunting naar de longen. Ondersteunende maatregelen kunnen getroffen worden bij extrahepatische depositie van activiteit. Eventueel kan gedacht worden aan Amifostine®, een radioprotectivum. Bij de eerste 20 patiënten is dit echter niet nodig geweest, want er hebben zich geen complicaties voorgedaan.

Bijwerkingen en follow-up

^{90}Y -radioembolisatie met SIR-Spheres® gaat dikwijls gepaard met verschijnselen behorend bij het zogenaamde 'post-embolisatiesyndroom'. Dit syndroom bestaat uit vermoeidheid, misselijkheid, koorts, buikpijn (rechter epigastrium) en/of braken, maar is van tijdelijke aard (tot 3 dagen na de behandeling) en medicamenteus te onderdrukken (2).

Complicaties die zijn beschreven zijn doorgaans het gevolg van onbedoelde extrahepatische depositie van ^{90}Y -microsferen en behelzen gastritis/duodenitis, gastrointestinale ulcera, pancreatitis, radiopneumonitis en cholecystitis (2). Het risico op deze complicaties wordt enorm verminderd door een juiste patiëntselectie, een nauwgezet uitgevoerde angiografische procedure en goede training van de interventieradioloog. Indien een te hoge dosis radioactiviteit in de lever wordt



Figuur 5. Het toedieningsstelsel. De V-vial wordt door een perspex omhulsel afgeschermd. Het stelsel heeft twee toegangen voor intermitterend gebruik. Een lijn (B) voor toediening van contrast en een lijn (D) voor toediening van water voor injectie, waarmee de microsferen uit de V-vial richting patiënt gespoeld worden (rechts).

geïmplant, kan dit 'radiation induced liver disease' (RILD) veroorzaken (2). RILD wordt in het geval van ^{90}Y -radioembolisatie histologisch gekenmerkt door micro-infarcten en portale triaditis en gaat gepaard met ascites. Deze zeldzame complicatie kan zich tot maanden na de ^{90}Y -radioembolisatie manifesteren en is meestal met corticosteroïden onder controle te brengen. In een aantal casus heeft dit geleid tot fulminant leverfalen. RILD kan worden voorkomen door een correcte patiëntselectie (leverfunctie) en verlaging van de dosis bij kleine individuen (lichaamsoppervlakte). Bij de overgrote meerderheid van de patiënten is de morbiditeit laag.

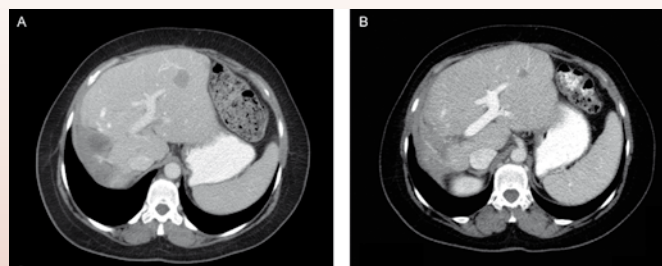
In het UMC Utrecht hebben zich tot op heden geen ernstige bijwerkingen voorgedaan. In alle gevallen betrof het lichte bijwerkingen, waaronder pijn tijdens injectie, misselijkheid, anafylactische reactie op het contrastmiddel en tijdens follow-up lichte stijging van de leverenzymen. Twee weken na de behandeling vindt poliklinische controle plaats. Naast de kliniek is controle van de leverfunctie daarbij belangrijk. Voorts kan de respons gecontroleerd worden middels CT, MRI en/of FDG-PET.

Klinische resultaten ^{90}Y -radioembolisatie

Inmiddels zijn wereldwijd meer dan 10.000 patiënten met ^{90}Y -radioembolisatie behandeld. Het leeuwendeel betreft patiënten die zijn behandeld in een salvage setting. Er zijn slechts twee gerandomiseerde studies gepubliceerd, beide ^{90}Y -radioembolisatie met harsmicrosferen bij colorectale levermetastasen. De eerste door Gray et al (3), gepubliceerd in 2001, betrof een fase III studie waarbij 74 patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met harsmicrosferen (eenmalig) in combinatie met intra-arteriële infusie van floxuridine (iedere 4 weken, gedurende 12 dagen) of intra-arteriële infusie van floxuridine alleen. De combinatiegroep liet een aanzienlijk hogere respons zien (complete respons + partiële respons resp. 17,6% vs. 44%; $p=0,001$) en er was een trend naar een hogere overleving. Er was meer graad 1 en 2 toxiciteit (leverfunctietesten, misselijkheid en braken) in de combinatiegroep. Daarentegen was de incidentie van graad 3 en 4 toxiciteit gelijk. In de tweede gerandomiseerde studie, door Van Hazel et al (4), gepubliceerd in 2004, werden patiënten behandeld met harsmicrosferen (eenmalig) in combinatie met 5-fluorouracil / leucovorin (5-FU / LV) (iedere 4 weken, gedurende 5 dagen) of met 5-FU / LV alleen. De studie omvatte slechts 21 patiënten, omdat deze vroegtijdig werd gestaakt. De reden hiervan was dat de effectievere FOLFOX (5-FU / LV + oxaliplatin) en FOLFIRI (5-FU / LV + irinotecan) protocollen beschikbaar kwamen. Ondanks de kleine omvang van de studie waren de verschillen in progressievrij interval en in mediane overleving significant. Het progressievrij interval en de mediane overleving waren respectievelijk 18,6 maanden voor de combinatiearm en 3,4 maanden voor de 5-FU / LV-alleen arm ($p<0,001$), en de mediane overleving was 29,4 maanden voor de combinatiearm versus 12,8 maanden voor de 5-FU / LV-alleen arm ($p=0,02$). Er was

significant meer graad 3 en 4 toxiciteit in de combinatiegroep. Hierbij waren twee complicaties, levercirrose ($n=1$) en een leverabces ($n=1$), met zekerheid gerelateerd aan de ^{90}Y -radioembolisatie. Niettemin werd de toxiciteit acceptabel bevonden. De resultaten van de studies van Gray et al (3) en Van Hazel et al (4) zijn hoopgevend, want deze tonen significante verschillen wat betreft respons, progressievrij interval en mediane overleving. Een belangrijke beperking van deze studies is echter dat het kleine aantallen patiënten betreft. Er zijn inmiddels fase I studies uitgevoerd waarbij ^{90}Y -radioembolisatie werd gecombineerd met FOLFOX, irinotecan of FOLFIRI. Deze bimodale strategie ging gepaard met een hogere incidentie van graad 3-4 neutropenie en leukopenie, maar het progressievrij interval lijkt beter na behandeling met deze combinatietherapie vergeleken met historische cohorten, behandeld met alleen FOLFOX of FOLFIRI (4-6). Er zijn in 2008 enkele eerstelijns fase III studies gestart, waaronder de Australische "SIRFLOX"-studie (geplande inclusie 320 patiënten) en de Britse "FOXFIRE"-studie (geplande inclusie 490 patiënten), waarin patiënten worden gerandomiseerd tot FOLFOX of FOLFOX + harsmicrosferen. Deze studies zullen uitsluitsel moeten geven, zowel over het effect op het progressievrij interval als over het ware effect op de overleving.

De eerste resultaten in het UMC Utrecht lijken aan te sluiten bij de resultaten in de literatuur. Inmiddels is een gemengde groep van zo'n 20 patiënten behandeld (HCC en metastasen van het colorectaal carcinoom en verschillende neuro-endocriene tumoren), allen volledig uitbehandeld. De allereerste patiënte (levermetastasen van een neuro-endocriene tumor) liet een mooie partiële respons zien na behandeling van de lever in 2 tempi (figuur 6). Daarbij was patiënte na behandeling klachtenvrij en bleven de bijwerkingen beperkt tot lichte stijging van de leverenzymen. Na voldoende follow-up zullen de eerste klinische resultaten apart gepubliceerd worden.



Figuur 6. Patiënte met levermetastasen van een neuro-endocriene tumor (carcinoid). Zij werd in 2 tempi behandeld (rechts 626 MBq; links 394 MBq). A is een CT opname voor de behandeling; B circa 4,5 maanden na de behandeling.

Conclusie

⁹⁰Y-radioembolisatie is een waardevolle aanvulling in de strijd tegen niet-resecteerbare levermaligniteiten. Voordelen van ⁹⁰Y-radioembolisatie zijn dat er weinig beperkingen zijn voor patiënten om in aanmerking te komen voor deze behandelingsoptie en dat het daadwerkelijk een aanvulling is op bestaande modaliteiten zoals chirurgie, systemische chemotherapie en radiofrequente ablatie. ⁹⁰Y-radioembolisatie is een veilige therapie met acceptabele neveneffecten, op voorwaarde van een juiste patiëntselectie en een goed opgeleid en ervaren behandelteam.

⁹⁰Y-radioembolisatie wordt financieel mogelijk gemaakt door subsidie van het NutsOhra fonds.

Referenties

1. Vente MAD, Wondergem M, van der Tweel I, van den Bosch MAAJ, Zonnenberg BA, Lam MGEH et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: A structured meta-analysis. *Eur Radiology*. 2009;19:951-9
2. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, Mulcahy MF, Sato KT, Ryu RK et al. Complications Following Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Literature Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2009;20:1121-30
3. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy. *Ann Oncol*. 2001;12:1711-20
4. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2004;88:78-85
5. Van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, Olver IN, Tapner MJ, Price D et al. Treatment of Fluorouracil-Refractory Patients With Liver Metastases From Colorectal Cancer by Using Yttrium-90 Resin Microspheres Plus Concomitant Systemic Irinotecan Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:4089-95
6. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:1099-106



Cursus Stralingsbescherming Niveau 3 2010-2011

Overweegt u deze cursus te volgen omdat u:

- Toezichthouder (Kernenergiewet) ioniserende stralingstoepassingen bent/wordt
- Voor uw beroep/opleiding deze cursus nodig heeft
- Professioneel/beleidsmatig geïnteresseerd bent in stralingstoepassingen

Kies dan voor Leiden:

- Kleinschalig, intensief onderwijs
- Persoonlijke aandacht
- Top-gastdocenten
- Relatief veel aandacht voor medische toepassingen
- Uitstekend bereikbaar (naast NS Leiden Centraal)

Informatie:

- Voor meer gedetailleerde informatie: www.boerhaavenet.nl
- Inhoudelijk: drs. Simon van Dullemen
T: 071 526 2557, E: S.van_Dullemen@lumc.nl
- Organisatorisch: Boerhaave Nascholing
T: 071 526 8500, E: boerhaavenet@lumc.nl

Boerhaave Nascholing is onderdeel van het Leids Universitair Medisch Centrum

iSOFT Radiology: Snelheid en Kwaliteit in Nucleaire Geneeskunde

De afgelopen jaren groeit het aantal radiologische verrichtingen sterk in Nederland. Stijgingen van meer dan 10% zijn geen uitzonderingen en in het aantal Sanderspunten zien we zelfs stijgingen van 150%. Ook het aantal te diagnosticeren beelden is de afgelopen jaren explosief gegroeid. Gelijktijdig verandert de complexiteit van de zorgvraag. De discipline ontwikkelt zich: nieuwe behandelmethoden dienen zich in een snel tempo aan hetgeen grote flexibiliteit van de clinicus en de radioloog verlangt.

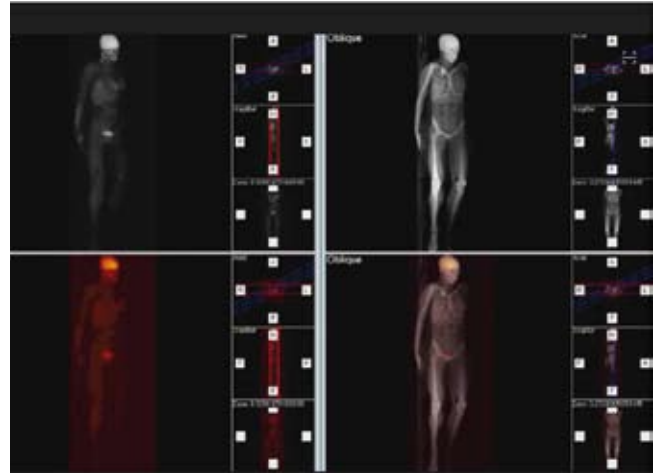
iSOFT Radiology - de opvolger van RADI - speelt in op deze continue verandering in de radiologische discipline. Deze procesgeoriënteerde softwareoplossing is speciaal afgestemd op de eisen van de hedendaagse radiologie. De oplossingen voor nucleaire geneeskunde, radiotherapie en radiologie zijn dusdanig ontwikkeld dat deze direct bijdragen aan een efficiënte organisatie en communicatie op uw radiologieafdeling. Met iSOFT Radiology heeft u volledig controle over uw proces, waardoor de patiëntveiligheid binnen de zorgketen significant verbetert.

Toekomstbestendige oplossingen

Het belangrijkste doel van het Radiologisch Informatiesysteem (RIS) is een efficiënte en patiëntveilige ondersteuning van het radiologisch werkproces. De nieuwe QualityManager-module verhindert bijvoorbeeld dat er onderzoeksaanvragen zonder gerechtvaardigde indicatie worden uitgevoerd. Met iSOFT Radiology kunt u de structuur en het procesverloop binnen de radiologische afdeling – over meerdere locaties – precies weergeven en waar nodig optimaliseren. Bij deze optimalisatie wordt u geholpen door een speciaal ontwikkelde analyzer die uw managementinformatie in beeld brengt.

Door de uitgebreide configuratiemogelijkheden van de orderformulieren worden overbodige onderzoeken voorkomen en wachttijden verkort. Deze orderformulieren zijn zodanig ingericht dat uw medewerkers zich volledig op hun kerntaak kunnen concentreren. De werkdruk daalt, met name voor de ondersteunende functies. Samen met een goed geïntegreerd PACS, ongeacht van welke leverancier, kan de radioloog vanuit een werkstation onderzoeken beoordelen en verslaan. Het PACS wordt integraal met een digitaal dicteersysteem in de workflow van iSOFT Radiology opgenomen.

iSOFT



Interdisciplinaire data-uitwisseling

Met de ordermodule kan het radiologisch onderzoek vanuit iedere aan het ZIS gekoppelde werkplek worden aangevraagd. Desgewenst zorgt iSOFT voor een naadloze integratie met applicaties op andere afdelingen, om een optimale interdisciplinaire data-uitwisseling te realiseren. Ook externe (huis)artsen kunnen radiologisch onderzoek aanvragen en uitslagen of beelden ontvangen. Alle betrokken partijen worden daarnaast direct geïnformeerd over gewijzigde of geannuleerde afspraken.

DemoNavigator

Nieuw is de DemoNavigator, een speciaal ontwikkelde module om het interdisciplinair overleg voor te bereiden en te leiden. Met de DemoNavigator kunt u alle informatie van een patiënt (beelden, vorige onderzoeken, aantekeningen e.d.) aan een demonstratielijst toevoegen en deze overzichtelijk presenteren tijdens patiëntbesprekingen.

Overzicht van de mogelijkheden:

- Afspraak- en uitslagennavigator
- Workflowondersteuning
- Geïntegreerde managementinformatie.
- Digitale opdrachten-, beelden- en uitslagencommunicatie
- QualityManager
- DemoNavigator

Meer informatie over iSOFT Radiology? Neem contact op met iSOFT: 071-52 56 789 of via salesoffice@isofthealth.com

Uitvoering van de schildwachtklierprocedure bij het mammacarcinoom in Nederland, een enquête



Dr. G.M.M. Gommans¹

Dr. F.M. van der Zant¹

Dr. R.J.J. Knol¹

Prof. dr. G.J.J. Teule²

Dr. J.W.D. de Waard³

¹afdeling Nucleaire Geneeskunde,
Medisch Centrum Alkmaar

²afdeling Nucleaire Geneeskunde,
Universitair Medisch Centrum Maastricht

³afdeling Chirurgie, Westfries Gasthuis Hoorn

Abstract

Gommans GMM, Van der Zant FM, Knol RJJ, Teule GJJ, De Waard JWD. Methods for sentinel lymph node procedures in breast carcinoma in the Netherlands, a questionnaire

Evaluation of the methods for sentinel lymph node procedures (SLNP) in breast carcinoma, as used in the Netherlands between 2005 and 2009. In 2005, all 70 departments of Nuclear Medicine received a questionnaire concerning the indications, nuclear medicine aspects, surgical procedures and histopathology methods. Since indications, surgery procedures and histopathology methods have been fully integrated in the Dutch guidelines on breast carcinoma, the update of the survey in 2009 focused primarily on the nuclear medicine aspects. In 2005, 88% responded to the survey, whereas 93% responded to the update in 2009. Indications, surgical procedures and histopathology are mainly being performed according to the guidelines on breast carcinoma. In both 2005 and 2009, large variations were detected in the injected dose of the radiopharmaceutical, as well as the number and type of injections. Variations were also observed in the labelling procedure of the radiopharmaceutical, the quality control of the product and necessity of approval of a pharmacist. Large differences were detected for the frequency of quality control of the surgical probes. In 2005, frozen sections of the sentinel lymph node were evaluated during the surgical procedure in 23%, whereas in 2009 this has increased to a 46%. This study indicates that from a nuclear medicine point of view, the SLNP is being performed with a large variety of methods. In the Netherlands, standardization of these methods should be pursued and such standards should also be implemented in the next update of the Dutch guidelines on breast carcinoma.

Tijdschr Nucl Geneesk 2010; 32(1):446-451

Samenvatting

Het in kaart brengen van de uitvoering van de schildwachtklier (SWK) procedure in Nederland door middel van een enquête. Een enquête in 2005 en een update in 2009 met vragen over de indicatiestelling, de nucleair geneeskundige aspecten, de OK procedure en PA onderzoek. De enquête is eind 2005 naar alle 70 afdelingen nucleaire geneeskunde in Nederland verstuurd, de update in 2009 naar thans 71 afdelingen. Omdat vraagstellingen uit de eerste meting zoals indicatiestelling, OK procedure en PA onderzoek volledig geïntegreerd zijn in de richtlijn mammacarcinoom 2008 is de update in 2009 voornamelijk gericht op de nucleair geneeskundige aspecten. De enquête in 2005 had een respons van 88%, de update kende een respons van 93%. De indicatiestelling, OK procedure en PA onderzoek worden overwegend verricht conform de richtlijn mammacarcinoom. Zowel in 2005 als bij de update in 2009 zien we bij de nucleair geneeskundige aspecten van de SWK procedure grote verschillen in toegediende dosis, het aantal depots, de wijze van toediening van het radiofarmacon, de labeling van het radiofarmacon, de labelingscontrole en vrijgave door de apotheker en de frequentie van probe controles. In 2005 werd in 23% bij de SWK procedure tijdens de operatie een vriescoupe verricht, in 2009 is dit toegenomen tot 46.2%. De enquête toont aan dat de nucleair geneeskundige aspecten van de SWK procedure met een grote verscheidenheid in werkwijzen wordt uitgevoerd. Het is aan te bevelen dat de vakvereniging een aanzet geeft tot standaardisatie en deze opneemt in de eerstvolgende update van de richtlijn mammacarcinoom.

Inleiding

Lymfeafvoer vanuit het klierweefsel van de mamma draineert op de axillaire klieren, net als de lymfeafvoer vanuit de fascia en de huid. Alvorens de lymfe vanuit de mamma draineert richting de axilla, vindt er 'pooling' plaats in de subareolaire plexus. Er zijn ook andere routes mogelijk, zoals in inframammaire richting of richting het diafragma,

parasternaal of supraclaviculair. De schildwachtklier is de eerste lymfeklier (of klieren) waarop de lymfe vanuit een tumorgebied rechtstreeks draineert. Eventueel meegevoerde tumorcellen kunnen in deze klieren een metastase ontwikkelen. In de jaren negentig is het concept van de SWK bij het mammacarcinoom in de klinische praktijk gebracht en wordt zowel visueel met "patent blue", als met radioactiviteit d.m.v. een gammaprobe, opgespoord. De SWK wordt na verwijdering pathologisch anatomisch onderzocht op tumorcellen. Axillaire lymfeklier dissectie kan bij een tumorvrije SWK achterwege gelaten worden (1,2). In Nederland is de SWK procedure bij het mammacarcinoom sinds geruime tijd een standaard procedure (3,4). In Nederland is er, in tegenstelling tot de ons omringende landen, geen gestandaardiseerde richtlijn voor de nucleair geneeskundige aspecten van de SWK procedure (5-7). Het doel van de enquête is het in kaart brengen hoe de SWK procedure in Nederland wordt uitgevoerd, gevolgd door een update op specifieke onderdelen enkele jaren later, om te zien welke veranderingen er zijn opgetreden.

Methoden

De enquête is in 2005 naar alle 70 ziekenhuizen met een afdeling nucleaire geneeskunde in Nederland verstuurd. In 2009 heeft een update plaatsgevonden onder thans alle 71 ziekenhuizen met een afdeling nucleaire geneeskunde. In Tabel 1 is een samenvatting van de vragen uit de enquêtes uiteengezet. Omdat vraagstellingen uit de eerste meting zoals indicatiestelling, OK procedure en PA onderzoek in 2009 volledig geïntegreerd zijn in de richtlijn mammacarcinoom

2008 (2) is de vraagstelling in 2009 voornamelijk gericht op nucleair geneeskundige aspecten van de SWK procedure.

In de enquête zijn de volgende vragen voorgelegd:

Indicatie SWK procedure

Van de chirurgische indicaties zijn in 2005 de criteria tumorgrootte, SWK bij focale of multi-focale tumor, SWK na excisiebiopt, SWK bij hematoom, SWK bij mammaprothesen, SWK tijdens zwangerschap, SWK tijdens lactatie en centrale registratie geënquêteerd.

Nucleair geneeskundige aspecten SWK procedure

In 2005 en 2009 zijn de volgende vragen gesteld: welk radiofarmacon gebruikt u voor SWK, hoe wordt het radiofarmacon toegediend, in hoeveel depots, in welke dosis en in hoeveel ml dient u toe? Welk ^{99m}Tc-eluaat gebruikt u op maandag en welk op de overige dagen, versnijdt u het radiofarmacon, zo ja, in welke concentratie? Verricht u een labelingscontrole, zo ja met welke frequentie? Geeft de apotheker het radiofarmacon binnen 48 uur (thans 24 uur) na labeling vrij? Injecteert u een 2^e keer bij het niet zichtbaar worden van de SWK?

Fysische controle apparatuur

Voert u structureel kwaliteitscontrole uit op de probe, zo ja, met welke frequentie? Vindt de kwaliteitscontrole plaats onder verantwoordelijkheid van een klinisch fysicus?

Beeldvorming

Hanteert u een 1-daags protocol, een 2-daags protocol of

2005	2009
Indicatie SNP (tumorgrootte/multifocaliteit?)	Labeling (procedure, hoeveel ^{99m} Tc?, van welk eluaat?)
Labeling (procedure, hoeveel ^{99m} Tc?, van welk eluaat?)	Methode van toediening
Methode van toediening	Scanprotocol + markering SWK
Scanprotocol + markering SWK	Chirurgische probe (instellingen, kwaliteitscontrole)
Chirurgische probe (instellingen, kwaliteitscontrole)	
OK procedure	
Procedure pathologie	
Uitvoering SWK voor derden (andere ziekenhuizen)	

Tabel 1.

Samenvatting van de vragen van de enquête naar de uitvoering van schildwachtklierlokalisatie bij mammacarcinoom in Nederland. In de linkerkolom staan de categorieën vermeld van de in 2005 gestelde vragen, in de rechterkolom de categorieën van de vragen uit 2009

beide? Verricht u dynamisch onderzoek? Met welk interval voert u statisch onderzoek uit en welke opnames, opnametijd gebruikt u? Gebruikt u bodycontour detectie?

OK procedure en PA onderzoek

Injecteert u patent blue voor aanvang van de operatie, zo ja, op welke locatie en hoeveel ml? Verricht u counts-per-second (CPS) metingen ex vivo in de SWK? Is er assistentie tijdens OK door de nucleair geneeskundige of medisch nucleair werkers? Welke PA wordt er toegepast?

De resultaten van de enquête zijn met beschrijvende statistiek van SPSS versie 14.0 geanalyseerd.

Resultaten

Resultaten 2005 en update 2009

89% (62/70) heeft de enquête geretourneerd. Eén van de 62 geënquêteerden verrichtte in 2005 geen SWK procedures. De update in 2009 is door 93% (66/71) geretourneerd.

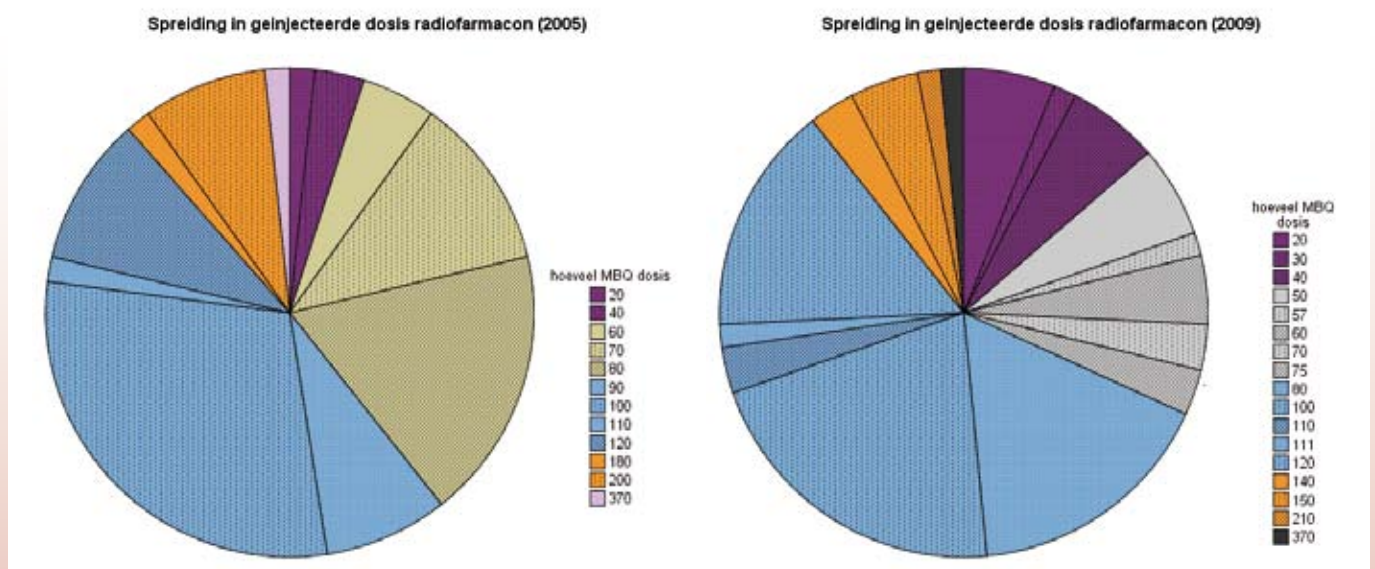
Alle 61 instituten verrichtten in 2005 SWK procedures bij T1 tumoren. 8% verrichtte geen SWK procedure bij T2 tumoren, 69% bij alle T2 tumoren en 23% alleen bij tumoren >3 cm. Bij multifocale tumoren verrichtte 21% wel en 69% geen SWK procedure. 97% verrichtte een SWK procedure bij niet-palpabele tumoren. 15% verrichtte een SWK procedure bij tumoren > 5 cm. 92% verrichtte binnen 2-5 weken na een ongecompliceerde excisiebiopsie een SWK procedure. Wanneer een excisiebiopsie is gecompliceerd door een haematoom of een infectie zijn de percentages respectievelijk 67% en 30%. SWK procedures worden verricht bij

mammaprothese (53%), zwangerschap (38%) en lactatie (36%).

Nucleair geneeskundige aspecten SWK procedure

In 2005 gebruikten alle geënquêteerden voor de SWK procedure ^{99m}Tc-Nanocoll®. 79% labelde het product volgens de bijsluiter en 7% week hier gemotiveerd van af. In 2009 gebruikt slechts 1/66 ziekenhuizen een ander farmacon. 88% labelt het product volgens de bijsluiter en 12% wijkt hier gemotiveerd van af. Het aantal GBq dat aan een flacon Nanocoll® wordt toegevoegd varieerde in 2005 en 2009 van 0.13 - 5 GBq.

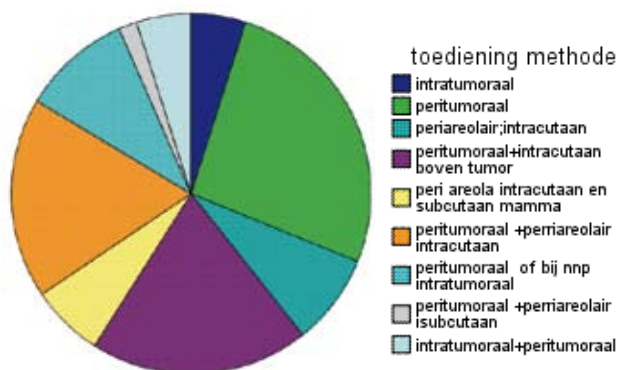
In 2005 gebruikte 41% een 2-uurs eluaat, 16% varianten zoals een 1-, 3- of 6-uurs eluaat en 43% een 24-uurs eluaat. In 2009 is het gebruik van 1-4 uurs eluaten gedaald tot 33%. In 2005 labelde 46% op maandag met een 72-uurs eluaat. In 2009 is het gebruik op maandag van een 72-uurs eluaat toegenomen tot 74%. De patiëntdosis varieerde sterk van 20-370 MBq in 2005 en van 10-370 MBq in 2009 (figuur 1a,b). In 2005 verrichtte 34% dunne laag chromatografie (ITLC; RCP> 95%) bij elke labeling van ^{99m}Tc-Nanocoll®, 39% controleerde batchgewijs en 26% verrichtte in 2005 geen labelingscontrole. In 2009 controleert 58.5% elke labeling en 41.5% controleert batchgewijs met een spreiding van 1x/week - 1x/maand. De vrijgave van het radiofarmacon door een apotheker binnen 48 uur na labeling (2005) geschiedde in 72% van de instituten. In 2009 is dit gestegen tot 93% binnen 24 uur na labeling. In 2005 injecteerde 46% het radiofarmacon intra- en/of peritumoraal, 8% intracutaan peri-areolair, 20% peritumoraal + intracutaan boven de tumor, 7% intra- + subcutaan



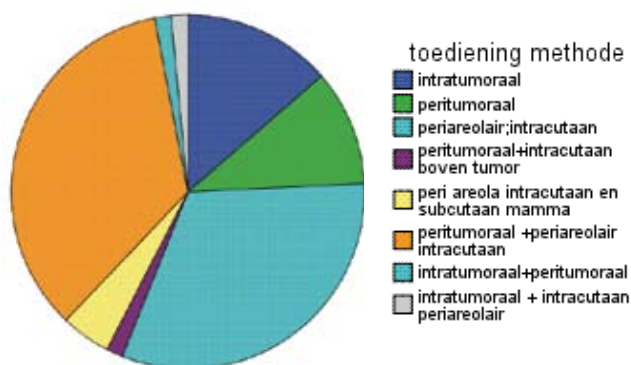
Figuur 1a,b.

Spreiding van in 2005 en 2009 per patiënt toegediende dosis (MBq) aan radiofarmacon ten behoeve van schildwachtklieprocedures

Injectieplaats(en) mamma radiofarmacon (2005)

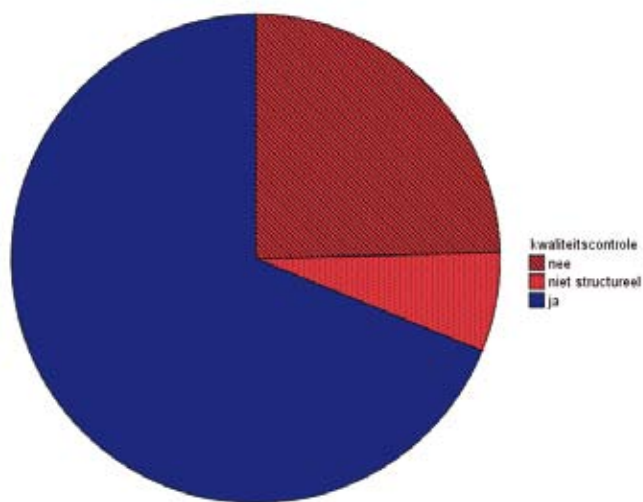


Injectieplaats(en) mamma radiofarmacon (2009)

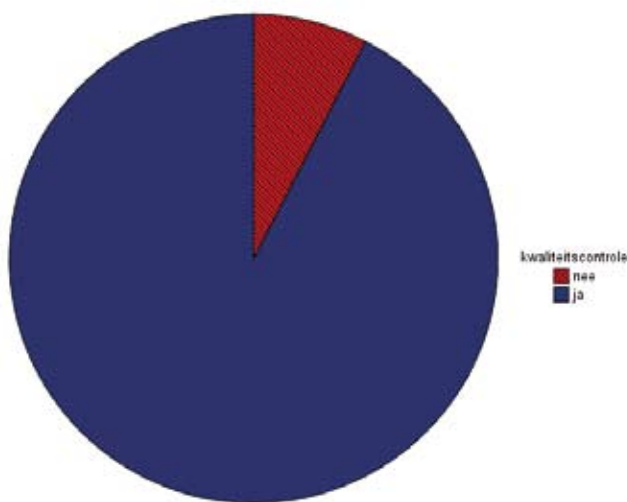


Figuur 2a,b. Weergave van injectielokalisaties van het toegediende radiofarmacon voor schildwachtklieprocedures in 2005 en 2009

uitoering kwaliteitscontrole van de probe (2005)



Uitvoering kwaliteitscontroles aan de probe (2009)



Figuur 3a,b. Percentage klinisch fysische kwaliteitscontroles van de probe(s) in 2005 en 2009

periareolair, 18% peritumoraal + intracutaan periareolair en 2% peritumoraal + subcutaan periareolair. In 2009 is de spreiding licht afgenomen. 13% injecteert intratumoraal, 32% intracutaan peri-areolair, 4% inta/peritumoraal + intracutaan boven de tumor, 10% peritumoraal, 37% peritumoraal + intracutaan periareolair en 4% peritumoraal + subcutaan periareolair (figuur 2a,b). Het aantal toegediende depots in 2005 varieerde van 1-9 en in 2009 van 1-5. Het geïnjecteerde volume varieerde in 2005 van 0.2-15 ml, in 2009 van 0.1-4.5 ml. In 2005 diende 41% een tweede injectie toe bij het op het scintigram niet zichtbaar worden van de SWK, in 2009 is deze onveranderd, 42%.

Fysische controle apparatuur en beeldvorming SWK

In 2005 verrichtte 69% van de geënquêteerde afdelingen een kwaliteitscontrole van de nucleaire probe. In 2009 is dit tot 92% gestegen (figuur 3a,b). De spreiding van kwaliteitscontroles is echter onverminderd hoog. In 2005 vervaardigden 26% van de afdelingen nucleaire geneeskunde dynamische schildwachtklieprocedures, in 2009 vindt dit nog incidenteel plaats. Elk instituut verricht anterior en laterale opnames met een interval van 2-4 uur na injectie en 59% verricht additionele oblique opnames. De acquisitietijd per opname varieerde tussen 120 en 700 sec (59%: 300 sec per opname). 97% gebruikt bodycontour detectie. De SWK

wordt in 96% door de nucleair geneeskundige op de huid van de patiënt gemarkeerd.

OK procedure en PA

In 2005 hanteerde 57% een 2-daags protocol, 7% een 1-daags protocol en 36% beide. In 2009 is dit gewijzigd in 18% een 1-daags procedure, 35% een 2-daags procedure en 47% hanteren beide procedures. In alle instituten wordt patent blue geïnjecteerd met volumes variërend van 0.2-4 ml. Bij 49% van de instituten wordt de probebediening verricht door een nucleair geneeskundige of medisch nucleair werker en bij 51% door OK personeel.

Een vriescoupe tijdens de SWK operatie werd in 2005 in 23% van de instituten verricht. In 2009 is dit aantal toegenomen tot 46%. Gemiddeld worden er 1-3 lymfeklieren, bij 84% ≥ 1.5 lymfeklier, aangeboden voor PA onderzoek. In alle instituten wordt op de definitieve PA immunohistochemie met voornamelijk CAM 5.2, AE1 en/of AE3 verricht. Enkele instituten gebruiken ook flowcytometrie. Het opsnijden van het lymfklierpreparaat wordt in alle ziekenhuizen op dezelfde manier uitgevoerd. De SWK wordt geheel ingesloten bij <0.5 cm, een SWK >0.5 cm wordt overlans gehalveerd en aangesneden vanuit centrumzijde, een SWK >1 cm wordt opgesneden in lamellen van 0.2 cm. Het aansnijden per lamel vindt plaats in sprongseries met sprongen van 150 micron (50%) en van 250 micron (50%). Het aantal coupes varieert van 2 tot 9, bij 92% ≥ 4 coupes.

Discussie

De respons op de enquête is hoog en bedraagt 89% (62/70) in 2005 en 93% (66/71) in 2009. Hiermee is de niet-respons bias beperkt en is de enquête representatief voor de Nederlandse situatie (8).

Hoewel niet aangetoond is dat het gebruik van een 1 tot 4-uurs eluaat versus een 24-uurs eluaat een hogere kans heeft op geslaagde SWK operaties, is de CPS opbrengst wel hoger en mogelijk kan hierdoor de SWK procedure efficiënter worden uitgevoerd. In 2005 maakte tweederde van de ziekenhuizen gebruik van hoog specifieke ratio's $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Tc}$ uit een 1 tot 4-uurs eluaat. Anno 2009 is het gebruik van hoog specifieke ratio's tot éénderde gedaald. De enquête toont aan dat in 2005 bijna de helft van de afdelingen nucleaire geneeskunde op maandag laagspecifieke ratio's van een 72-uurs eluaat gebruikte. In 2009 is het gebruik van het laagspecifieke 72-uurs eluaat toegenomen tot 74%. Een reden voor deze daling kan zijn dat in 2009 een aantal afdelingen nucleaire geneeskunde niet meer beschikt over een eigen hotlab en het radiofarmacon betreft van een commerciële partij. Bij navraag blijkt deze alleen op speciaal verzoek hoogspecifieke ratio's te gebruiken bij het labelen van ^{99m}Tc -Nanocoll®. Uit de literatuur blijkt dat ^{99m}Tc -Nanocoll® labelingen met een 2-/24-uurs elutie wisselend worden gebruikt (9-11). Recent onderzoek toont aan dat het binnen productspecificatie labelen van maximaal toegestane

concentraties van 5.2 GBq ^{99m}Tc per 500 μg colloid albumin met een 72-uurs eluaat, resulteert in een RCP $<95\%$ (10). Dit is niet conform de productspecificatie. Uit de literatuur is bekend dat hoogspecifieke activiteit gelabeld aan ^{99m}Tc -Nanocoll® in vivo hogere CPS metingen oplevert tijdens de OK procedure dan bij labeling met laagspecifieke activiteit (9,11,12).

De enquête toont een grote spreiding in frequentie van het uitvoeren van RCP van het radiofarmacon. In 2005 werd in 72% van de instituten het gelabelde product binnen 48 uur (thans 24 uur) door een aan de afdeling nucleaire geneeskunde verbonden ziekenhuisapotheker vrijgegeven, zoals voorgeschreven door de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ). In 2009 is dit toegenomen tot 84%. De toegediende patiëntdosis, wijze van toediening, het toegediende volume en het aantal toegediende depots varieert sterk. In de literatuur vinden we dit terug. Echter goede resultaten zijn bij de verschillende toegepaste technieken beschreven (13). De meningen zijn verdeeld over het uitvoeren van de SWK procedure (14).

Bij het niet zichtbaar worden van de SWK dient 43% (40% in 2005) van de afdelingen nucleaire geneeskunde een tweede injectie toe. In de literatuur is hierover geen consensus. Wel wordt bij het toedienen van een 2^e dosis aan radiofarmacon gewaarschuwd voor het potentiële gevaar van het vinden van foutnegatieve lymfeklieren en daarmee het mogelijk "bypassen" van de SWK (15). Ook over niet-axillaire SWKs, met name parasternale SWKs, zijn de meningen verdeeld. De richtlijn geeft (nog) geen advies over het te voeren beleid bij niet-axillaire SWKs en eventuele behandelconsequenties. In 2005 verrichtte 26% van de afdelingen nucleaire geneeskunde na toediening van het radiofarmacon een dynamische lymfeklierscintigrafie. In 2009 gebeurt dit nog incidenteel. Hoewel de meningen hierover verdeeld zijn, suggereert een studie uit Groningen dat dynamische schildwachtklerscintigrafie van de mamma geen meerwaarde heeft boven het statische scintigram van 3 uur na injectie (16). In sommige ziekenhuizen is de dynamische scan vervangen in een 'vroeg' statische scan. Samen met de 'late' statische scan kan de SWK gemakkelijk worden onderscheiden van de tweede echelonklieren. In 2005 verrichtte 69% structureel klinisch fysische kwaliteitscontroles van de chirurgische probe(s). In 2009 is dit toegenomen tot 92%, echter er is een onverminderd grote spreiding in de frequentie van uitvoering.

Het toepassen van een vriescoupe tijdens de SWK operatie stijgt van 23% in 2005 tot 46% in 2009. In de richtlijn mammacarcinoom is hier geen eenduidig advies over. De toename van de vriescoupe is wellicht toe te schrijven aan recent verschenen literatuur. Hierin wordt de meerwaarde van de vriescoupe bij SWK beschreven en dat het gebruikte SWK weefsel bij een foutnegatieve uitslag van de vriescoupe geen nadelig effect heeft voor het verder opsnijden ten behoeve van immunohistochemie van de SWK (17).

Conclusie

De enquête van de SWK procedure heeft aangetoond dat er in Nederland een verscheidenheid aan nucleair geneeskundige werkwijzen werden en worden gehanteerd. Er is in Nederland geen gestandaardiseerde richtlijn voor de nucleair geneeskundige aspecten van de SWK procedure. Het is aan te bevelen om dit te standaardiseren en deze in te bedden in de eerstvolgende update van de richtlijn mammacarcinoom.

Referenties

1. NABON Note: The organization of diagnosis and treatment of breast pathology in the Netherlands. NABON 1999; update 1-4-2008
2. Richtlijn mammacarcinoom 2008. KWF kankerbestrijding
3. Bekker J, Meijer S. De geschiedenis van het schildwachtklierconcept. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:38-45
4. Roumen RMH, Kuijt GP, Liem IH. Schildwachtklierprocedure: ook een mogelijkheid bij patiënten met een recidief van een mammacarcinoom. Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:13-9
5. Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E et al. European Association of Nuclear Medicine Oncology Committee and Dosimetry Committee. Sentinel lymph node in breast cancer procedural guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:2154-9
6. BNMS Procedure Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel lymph node Localization in Breast Carcinoma. BNMS.org.uk, procedures & guidelines, BNMS clinical
7. Giard S, Chauvet MP, Jafari M. Implementation of sentinel lymph node biopsy for breast cancer in the North of France. Bull Cancer. 2006;93:737-40
8. Siemiatycki J, Campbell S. Non response bias and early versus all responders in mail and telephone surveys. Am J Epidemiol. 1984;120:291-301
9. Gommans GMM, van der Zant FM, van der Schors TG, van Dongen A, Teule GJJ, Clarijs WWJ et al. Effect of increased $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Tc}$ ratios on count rates in sentinel lymph node procedures: a randomised study. Eur J Nucl Med. 2003;30:1231-5
10. Valdés Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CJ, Nieweg OE, Jansen L, Muller SH et al. Improved sentinel lymph node visualization in breast cancer by optimising the colloid particle concentration and tracer dosage. Nucl Med Commun. 2001;22:579-86
11. Krynycky BR, Zhang ZY, Kim CK, Lipszic H, Mosci K, Machac J. Effect of high specific activity sulphur colloidal preparations on sentinel lymph node count rates. Clin Nucl Med. 2001;27:92-5
12. Gommans GMM, Gommans E, Van der Zant FM, Teule GJJ, Van der Schors TG, De Waard JWD. ^{99m}Tc Nanocoll: a radiopharmaceutical for sentinel lymph node localization in breast cancer - in vitro and in vivo results. Appl Radiat Isot. 2009;67:1550-8
13. Kesmodel SB, Canter RJ, Terhune KP, Bauer TW, Mick R, Rosato EF et al. Use of radiotracer for sentinel lymph node mapping in breast cancer optimizes staging independent of site of administration. Clin Nucl Med. 2006;31:527-33
14. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. Intratumoral versus intraparenchymal injection technique for lymphoscintigraphy in breast cancer. Clin Nucl Med. 2003;28:371-4
15. Leikola JP, Leppänen EA, von Smitten KA, Leidenius MH. A second radioisotope injection enhances intra-operative sentinel lymph node identification in breast cancer patients without visualized nodes on preoperative lymphoscintigraphy. Acta Radiol. 2006;47:760-3
16. Doting MH, Stiekema HM, de Vries J, Lemstra C, Hoekstra HJ, Vrieling M et al. Immediate dynamic lymphoscintigraphy delivers no additional value to lymphoscintigraphy 3 hr after tracer injection in sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. J Surg Oncol. 2007;95:469-75
17. Van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, Klinkenbijn JHG. The value of intra-operative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. Eur J Surg Oncology. 2009;35:276-80



**1000
HELDEN
GEZOCHT**

**SUPER
SPOED!**

**In onze strijd tegen
kanker zoeken wij met
spoed 1000 helden.**

**Ben jij onze nieuwe held? Sms dan 'held'
naar 3388* of ga naar www.fightcancer.nl
en meld je aan als donateur.**

Love life. Fight[®] cancer.

Empowered by KWF Kankerbestrijding

* je wordt teruggebeld

Surgical treatment of a hyperparathyroid crisis; a case report



Dr. R.J.J. Knol¹

**Drs. J. Siebenga²
Dr. F.M. van der Zant¹
Dr. A.P.J. Houdijk²**

¹ Medisch Centrum Alkmaar, Dept. of Nuclear Medicine

² Medisch Centrum Alkmaar, Dept. of Surgery

Case

A 54y old woman was hospitalized for severe nausea and vomiting. She had lost 10 kg of weight in the preceding month and she had been using enemas for constipation. She had no medical history and there was no history of familial diseases. At physical examination, the patient had a blood pressure of 140/75 mmHg and a pulse of 110 bpm. Abdominal examination proved normal, and apart from a palpable neck mass on the right side, no other symptoms were found. Laboratory findings revealed enhanced serum levels of calcium (4.73 mmol/l; normal range 2.10-2.55 mmol/l for calcium adjusted for albumin) and parathyroid hormone (PTH; 198 pmol/l; normal 2-6 pmol/l). Also, the hematocrit was slightly enhanced (0.49 l/l; normal 0.36-0.47 l/l). The serum level of potassium was decreased (2.4 mmol/l; normal 3.5-5.0 mmol/l), whereas the serum levels of amylase and lipase were normal at the time of admission.

Thus, the laboratory findings indicated a hyperparathyroid crisis and dehydration. There were no signs of pancreatitis. Prompt rehydration treatment was started by intravenous administration of 4 l 0.9% NaCl per 24 hours. To prevent hyperhydration and to assist calcium excretion, furosemide was co-administered (20 mg once daily). Also, calcitonine (4-8 IU/kg intramuscularly every 6-8 hours) was given to further reduce the serum calcium level.

Since a parathyroid adenoma or carcinoma was suspected, scintigraphy using ^{99m}Tc-sestamibi was performed. Indeed, a high uptake of the radiotracer was shown below the right thyroid lobe (figure 1). Surgery followed the next day and a giant parathyroid gland was excised. The gland weighed 48 grams and was identified as an adenoma by histopathology (figure 2). Intraoperative rapid PTH assays showed a decrease from 22 to 4.2 pmol/l.

In the following days, the patient developed a mild pancreatitis, which was reflected by slightly elevated lipase but normal amylase levels. An additionally performed CT of

the abdomen did not confirm the pancreatitis visually, but revealed nephrolithiasis in the left kidney.

Discussion

Hypercalcemia may be asymptomatic and is often diagnosed at routine biochemical analysis. The causes of hypercalcemia may be related to dysfunction of parathyroid glands, result from malignancy, disturbances in vitamin D levels, renal failure or associated with high bone turnover (1). In asymptomatic patients, hypercalcemia is usually caused by primary hyperparathyroidism. The incidence of this disease is approximately 20 per 100.000 (2), and is caused most commonly by single gland parathyroid adenoma. Adenomas of the parathyroid gland secrete excessive amounts of parathyroid hormone which leads to hypercalcemia. Symptomatic cases may present with nephrolithiasis, skeletal pains, osteoporosis or in severe cases, fractures of the bones. Other symptoms include abdominal discomfort, resulting from constipation and nausea, or more serious complications such as pancreatitis or ulcers of the stomach. Also, disturbances of the central nervous system may occur, for instance depression or delirium. Other causes of hypercalcemia with normal or high PTH levels include lithium therapy and hereditary hypocalciuric hypercalcemia.

A hyperparathyroid crisis occurs in only 1.6-6% of the primary hyperparathyroidism cases and may lead to an acute, life threatening hypercalcemia. When left untreated, the condition is often fatal. However once treated, the mortality rate decreases to approximately 7% (3). In the present case, the excess of calcium has resulted in a nephrogenic diabetes insipidus and subsequent dehydration, which may occur in patients with albumin adjusted calcium levels larger than 3.0 mmol/l (4). Adequate rehydration by intravenous NaCl 0.9% not only corrects for dehydration, but also stimulates calcium excretion in the urine. Restoration of electrolyte balance and normovolemia is essential for the survival of these patients

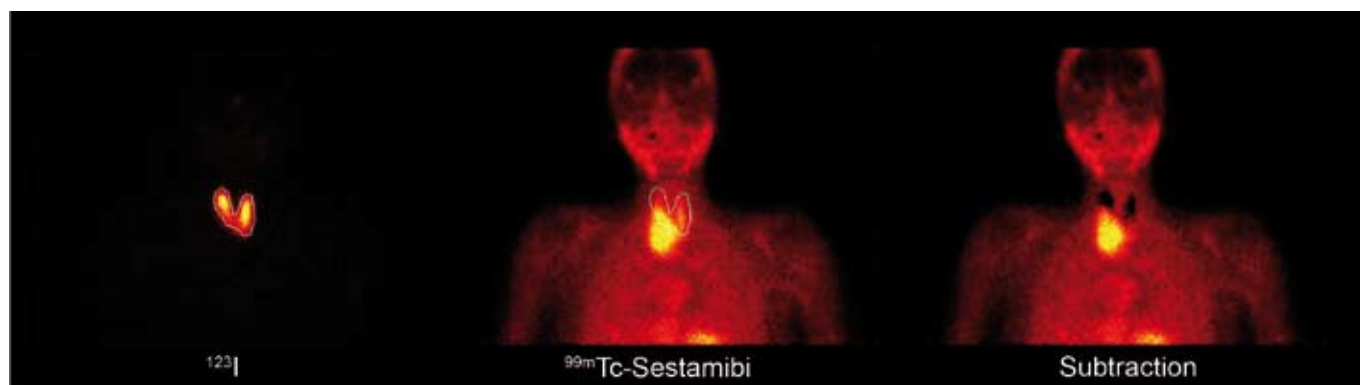


Figure 1. Scintigraphy of the giant parathyroid adenoma by dual isotope and subtraction technique.

and is necessary as pre-surgical workup. Simultaneous administration of loop diuretics such as furosemide will inhibit renal reabsorption of calcium, and stimulates the excretion of calcium in the urine. Additional treatment with calcitonine is indicated, since this diminishes both bone resorption and reabsorption of calcium in the kidney.

In cases of hyperparathyroid crises, surgical intervention is indicated after optimizing the calcium homeostasis. In the presented case, the scintigraphic study suggested an unusually large parathyroid adenoma, which was palpable in the neck. Considering the severe hypercalcemia, the palpable mass in the neck was more likely to be a parathyroid carcinoma, rather than adenoma, but histopathology of the tumor proved otherwise.

In asymptomatic cases of hyperthyroidism the necessity of surgery is debatable since most patients do not show progression of the disease. As hyperparathyroidism may be associated with low bone mass, that could be an indication for surgery, as it has been demonstrated that bone mineral density increases after PTH normalization (5). Obviously, symptomatic patients will benefit from parathyroidectomy. Parathyroid adenomas are typically small and not palpable. In these cases, parathyroid scintigraphy has a high sensitivity for detecting and localizing the parathyroid mass. Many studies have indicated the value of dual isotope/subtraction parathyroid scintigraphy which is considered more useful than the dual phase/delayed imaging protocol. Localization of parathyroid adenomas by dual isotope scintigraphy has been reported to be more accurate than imaging by MRI or ultrasound (6). SPECT imaging may increase the sensitivity of the parathyroid scintigraphy. Preoperative localization of the parathyroid adenoma allows the surgeon to perform minimally invasive surgery of the neck rather than bilateral exploration of the neck.

In conclusion, severe hypercalcemia due to a hyperparathyroid crisis is a rare but life threatening complication of parathyroid adenomas, which requires prompt biochemical correction before surgery takes place. Although some parathyroid adenomas may be palpable in the neck, scintigraphic or SPECT localization studies are useful in the diagnostic work-up in the majority of patients.



Figure 2. Left: normal parathyroid gland. Right: the resected giant parathyroid adenoma.

References

1. Potts JT Jr. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Harrison's principles of internal medicine. 2001: 2205-26
2. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N18-23
3. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid crisis: use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2008;206:1106-15
4. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374:145-58
5. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1249-55
6. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, Nagamachi S, et al. Parathyroid scintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI and ^{123}I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nucl Med Commun.* 2003;24:755-62



Landelijk CBO richtlijn 'Pijn bij Kanker': Gebruik van radionucliden bij pijnlijke skeletmetastasen

Dr. J.M.H. de Klerk *Nucleair geneeskundige Meander Medisch Centrum Amersfoort*

Inleiding

Indien een patiënt op meerdere plaatsen in het lichaam pijn ervaart door de aanwezigheid van botmetastasen kan een systemische pijnbehandeling met radiofarmaca overwogen worden. Radiofarmaca hechten aan plaatsen in het bot met een verhoogd metabolisme (= osteoblasten-activiteit) waar een therapeutische straling gericht wordt afgegeven d.m.v. bèta deeltjes. Doordat selectief een bestralingsdosis wordt afgegeven aan het zogenaamde 'target' weefsel is er slechts een geringe toxiciteit en worden geen effecten op lange termijn gerapporteerd. Een eerdere behandeling met uitwendige radiotherapie voor meer lokale of locoregionale pijnklachten sluit een radionucliden behandeling in een latere fase zeker niet uit.

In tabel 1 staan de courante radiofarmaca die in Nederland op de afdelingen Nucleaire Geneeskunde kunnen worden toegepast: Strontium-89-chloride (^{89}Sr -chloride), Samarium-153-EDTMP (^{153}Sm -EDTMP) en Rhenium-186-HEDP (^{186}Re -HEDP).

^{188}Re -HEDP is nog niet geregistreerd in Nederland. In de richtlijn is ^{188}Re -HEDP daarom nog niet opgenomen. Gezien de goede beschikbaarheid en de eenvoudige en relatief goedkope bereiding dient dit radiofarmacon in de toekomst zeker een plaats te krijgen bij de behandeling van skeletmetastasen. Daarnaast dient opgemerkt te worden dat ^{186}Re -HEDP binnenkort in Nederland niet meer verkrijgbaar zal zijn.

Voorafgaande aan behandeling dient een botsintigram verricht te worden om de foci met verhoogde activiteit te

visualiseren en te matchen met de anamnestic pijnlijke localisaties. Dit om zeker te zijn dat de pijn afkomstig is van osteoblastische metastasen. Patiënten met voornamelijk osteolytische metastasen, die geen verhoogde opname in de metastasen tonen op het diagnostisch botsintigram komen niet voor deze behandeling in aanmerking. Contra-indicaties voor een behandeling met radionucliden zijn: leuco- of trombopenie, gestoorde nierfunctie, zwangerschap, compressie van het myelum en dreigende fracturen.

De belangrijkste bijwerking die gerapporteerd wordt is passagère trombopenie die 4-5 weken na de behandeling de maximale daling laat zien. Passagère leucopenie is mild en anemie wordt zelden gezien. (Bauman 2005, Finlay 2005).

Overwegingen

Hoewel de meeste studies naar het effect van radionucliden zijn verricht bij patiënten met pijnlijke botmetastasen van een mammacarcinoom of prostaatacarcinoom is er geen reden om te verwachten dat het effect anders zal zijn bij osteoblastische botmetastasen bij andere tumoren. De werkgroep is daarom van mening dat een behandeling met een radionuclide te overwegen valt bij multifocale pijnklachten door botmetastasen met verhoogde activiteit op een recente botsintigrafie, ongeacht de aard van de primaire tumor. De keus voor een bepaald radionuclide hangt af van de gewenste snelheid van het effect, de uitbreiding van de metastasen en de grootte van de laesies (in relatie tot de reikwijdte van het radionuclide), de beenmergreserve en de beschikbaarheid en kosten van het radionuclide. Over het algemeen werken kortlevende preparaten zoals ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP en

Tabel 1. Radiofarmaca

Radionuclide	Carrier ligand	Halfwaardetijd (dagen)	Bèta energie (MeV)	Gamma energie (keV)	Maximum reikwijdte (mm)	Tijd tot response
$^{89}\text{Strontium}$	Chloride	50.5	1.46	-	7.0	2-4 weken
$^{153}\text{Samarium}$	EDTMP	1.9	0.81	103	2.5	2-7 dagen
$^{186}\text{Rhenium}$	HEDP	3.8	1.07	137	4.5	2-7 dagen
$^{188}\text{Rhenium}$	HEDP	0.7	2.12	155	11.0	2-7 dagen

EDTMP= ethyleendiaminetetramethyleen zuur, HEDP= 1-1-hydroxy ethylideen-difosfaat

^{188}Re -HEDP sneller (kortere fysische halfwaardetijd, waardoor hoger dosistempo). Ook wordt bij ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP en ^{188}Re -HEDP behandelingen minder hematologische toxiciteit gerapporteerd, zeker bij patiënten met diffuse metastasen die al chemotherapie of uitgebreide radiotherapie gehad hebben. ^{153}Sm -EDTMP, ^{186}Re -HEDP en ^{188}Re -HEDP kunnen als dagbehandeling gegeven worden, waarbij het merendeel van de uitgescheiden radioactiviteit opgevangen kan worden tijdens de opname. Deze behandelingen mogen stralingshygiënisch gezien ook poliklinisch gegeven worden. ^{89}Sr -chloride werkt vaak pas na een aantal dagen, echter er zou een langere werkingsduur zijn door de langere halfwaardetijd. Bij patiënten met minder pijn, of pijn die redelijk onder controle is met analgetica, en een lagere metastatische load kan ^{89}Sr -chloride gebruikt worden.

Bewijsvoering

Ter onderbouwing van een conclusie in een richtlijn is het belangrijk aan te geven welke mate van bewijsvoering er is voor een bepaalde conclusie. Deze zijn hieronder weergegeven:

Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie

A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;

A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie;

B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontrole-onderzoek);

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde

patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;

A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij meerdere, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;

B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;

C niet-vergelijkend onderzoek;

D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies

- ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;
- ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
- mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Behandeling met een radionuclide ten opzichte van placebo

Het is aangetoond dat een behandeling met een radionuclide een betere pijnrespons tot stand brengt dan een behandeling

Tabel 2. Criteria voor behandeling

Radionuclide	Trombocyten	Leucocyten	Haemoglobine	Serum creatinine	Dosering
^{89}Sr -Chloride	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	150 MBq
^{153}Sm -EDTMP	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	37 MBq/kg
^{186}Re -HEDP	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	1295 MBq
^{188}Re -HEDP	≥ 100	≥ 3	NR	< 130	37 MBq/kg

NR= niet relevant

met een placebo bij patiënten met pijnlijke botmetastasen van diverse primaire tumoren. **Niveau 1:** A1 Bauman 2005, Finlay 2005, McQuay 2000, Roque 2003, A2 Han 2002, Lewington 1991, Maxon 1991, Sartor 2004, Serafini 1998.

Onderlinge vergelijking tussen diverse radionucliden, aantal toedieningen, doseringen

Het is aannemelijk dat er bij patiënten met pijn bij kanker geen verschil is in pijnrespons tussen een behandeling met ⁸⁹Sr-chloride en ¹⁸⁶Re-HEDP. **Niveau 2:** A2 Sciuto 2001, B Pifanelli 2001.

Het is aannemelijk dat bij botmetastasen bij patiënten met een mammacarcinoom het pijnstillend effect na ¹⁸⁶Re-HEDP sneller optreedt dan na ⁸⁹Sr-chloride. **Niveau 2:** A2 Sciuto 2001.

Behandeling met ⁸⁹Sr-chloride ten opzichte van uitwendige radiotherapie

Het is aangetoond dat er geen verschil is in lokale respons op pijn bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom tussen een behandeling met ⁸⁹Sr-chloride en uitwendige radiotherapie. **Niveau 1:** A2 Oosterhof 2003, Quilty 1994.

Uitwendige radiotherapie met of zonder aanvullend ⁸⁹Sr-chloride

Op basis van bovengenoemde studies kan geen eenduidige conclusie worden getrokken over de waarde van toevoeging van ⁸⁹Sr-chloride aan uitwendige radiotherapie bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom.

Behandeling met ⁸⁹Sr-chloride met of zonder aanvullend chemotherapie

Het is aannemelijk dat de toevoeging van chemotherapie aan een behandeling met ⁸⁹Sr-chloride een beter pijnstillend effect bewerkstelligt dan behandeling met ⁸⁹Sr-chloride alleen bij patiënten met botmetastasen tengevolge van een prostaatcarcinoom. **Niveau 2:** A2 Sciuto 2002, C Sciuto 1996.

Chemotherapie met of zonder aanvullend ⁸⁹Sr-chloride

Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van ⁸⁹Sr-chloride aan een behandeling met chemotherapie voor botmetastasen ten gevolge van het prostaatcarcinoom zowel een overlevingsvoordeel als een langere pijnrespons kan bewerkstelligen. **Niveau 3:** B Tu 2001.

Chemotherapie ten opzichte van ⁸⁹Sr-chloride

Er zijn aanwijzingen dat er geen verschil is in pijnrespons bij patiënten met botmetastasen ten gevolge van een prostaatcarcinoom tussen een behandeling met ⁸⁹Sr-chloride of chemotherapie. **Niveau 3:** B Nilsson 2005.

Beschouwing

Behandeling met radiofarmaca kan als een effectieve behandeling beschouwd worden. Placebo gecontroleerde

studies hebben een niveau 1 bewijsvoering. Ook niveau 1 is het feit dat er geen verschil is met lokale radiotherapie (weliswaar alleen onderzocht met ⁸⁹Sr-Chloride). In de richtlijn wordt ook de lokale radiotherapeutische behandeling van skeletmetastasen besproken. Een van de conclusies is: 'Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie leidt tot een afname van pijn veroorzaakt door botmetastasen'. Deze conclusie heeft slechts een niveau 3 bewijsvoering. Verbetering van de pijnklachten treedt op bij 60 tot 65% van de patiënten, waarbij er bij circa 33 % een volledige verdwijning van de pijn optreedt. Verder dient gerealiseerd te worden dat lokale radiotherapie van pijnlijke metastasen een palliatieve behandeling betreft waarbij geen genezing optreedt. Het maximale pijnstillende effect treedt op na ongeveer 3-4 weken en de mediane duur van de respons varieert van 11-24 weken. Deze resultaten zijn niet beter dan de radionucliden behandeling. Het is derhalve onduidelijk waarom er meestal primair voor lokale radiotherapie gekozen wordt in plaats van een eenvoudige en weinig toxische poliklinische behandeling met radiofarmaca, die in alle ziekenhuizen met een afdeling Nucleaire Geneeskunde gegeven kan worden (mits vergunning aanwezig). De combinatie van radionucliden therapie met chemotherapie en de herhaalde doseringen radionucliden therapie verdienen aandacht en zijn onderwerp van onderzoek. Veel chemotherapeutica hebben een 'radiosensitizing' effect en herhaalde toedieningen hebben aangetoond meer effectief te zijn dan enkelvoudige doseringen (11). Recente Nederlandse studies hebben de werkzaamheid en de toxiciteit al onderzocht (4,5). Behandeling met radiofarmaca van pijnlijke botmetastasen dient voortdurend overwogen te worden en onder de aandacht te blijven bij behandelende specialisten.

Referenties

1. Bauman G, Charette M. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases a systematic review. *Radiother Oncol.* 2005;75:258-70
2. Finlay I, Mason M, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005;6:392-400
3. Han SH, de Klerk JMH. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with Re-186-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *Placebo Controlled Rhenium Study. J Nucl Med.* 2002;43:1150-6
4. de Klerk JMH, O'Sullivan J, de Haas MJ, Dodewaard J, van Bezooijen B, Bloemendal H. Dose escalation study with repeated dosages Re-186-HEDP and docetaxel in patients with metastatic bone disease originating from prostate cancer. To be submitted
5. Lam MG, Bosma TB, van Rijk PP, Zonnenberg BA. Re-188-HEDP combined with capecitabine in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases: a phase I safety and toxicity study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Sep;36:1425-33
6. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM. A prospective

- randomized double-blind crossover study to examine the efficacy of Strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostatic cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer*. 1991;27:954-8
7. Maxon H, Schroder L. Rhenium-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double-blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med*. 1991;32:1877-81
 8. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD001793
 9. Nilsson S, Strang P. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and Strontium-89. A randomized phase II study. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:352-7
 10. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM. Strontium-89 chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol*. 2003;44:519-26
 11. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P. Repeated bone targeted therapy for hormone refractory prostate carcinoma: randomized phase II trials with the new high-energy radiopharmaceutical Rhenium-188 hydroxytylindinediphosphonate. *J Clin Oncol*. 2003;21:2869-2875
 12. Piffanelli A, Dafermou A. Radionuclide therapy for painful bone metastases. An Italian multicentre observational study. Writing Committee of an Ad Hoc Study Group. *Q J Nucl Med*. 2001;45:100-7
 13. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ. A comparison of the palliative effects of Strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol*. 1994;31:33-40
 14. Roque M, Martinez-Zapata MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD003347(4)
 15. Sciuto R, Festa A. Metastatic bone pain palliation with ⁸⁹Sr and ¹⁸⁶Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;66:101-9
 16. Sciuto R, Maini C. Radiosensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotope therapy with Strontium-89. *Nucl Med Commun*. 1996;17:799-804
 17. Sciuto R, Festa A. Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med*. 2002;43:79-86
 18. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ. Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer. *Urology*. 2004;63:940-5
 19. Serafini AN, Houston SJ, Resche I. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using Samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998;16:1574-81
 20. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet*. 2001;357:336-41 

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





Opleiding en deskundigheidsgebied klinisch fysicus bij wet geregeld

Ir. A.J. Arends

Klinisch fysicus, Catharina-ziekenhuis Eindhoven

Inleiding

Het afgelopen najaar werd bij publicatie in de Staatscourant (1-4) bekend gemaakt dat het beroep klinisch fysicus, na een lang voorbereidingstraject, officieel is ondergebracht in de wet Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (BIG). Het betreft een zogenaamd artikel 34-beroep, waarvoor de opleidingseisen in wettelijke besluiten zijn vastgelegd, en ook het deskundigheidsgebied van hen die de opleiding hebben voltooid. Aan de uitoefening van het beroep is, in afwijking van artikel 3 beroepen, geen BIG-registratie verbonden. Wie voldoet aan de wettelijk vastgestelde eisen, mag de beschermde opleidingstitel 'klinisch fysicus' voeren.

De Raad BIG overwoog destijds in haar door de minister van VWS overgenomen advies (5) "dat klinisch fysici eindverantwoordelijk zijn met betrekking tot het verrichten, interpreteren en beoordelen van fysische metingen en berekeningen. Ze zorgen voor de (verbetering van) kwaliteit en veilige toepassing van medische apparatuur. Daarnaast hebben zij taken op het gebied van onderzoek naar en ontwikkeling van nieuwe fysische methoden en apparatuur". Het werkterrein van de klinisch fysici bevindt zich volgens de Raad BIG "op het gebied van de individuele gezondheidszorg, aangezien een deel van hun handelingen valt aan te merken als geneeskundige handelingen. Het verrichten van metingen en het bepalen van de dosimetrie binnen de radiotherapie zijn gericht op het genezen van patiënten. Met de controle van de medische apparatuur en de verantwoordelijkheid voor de veiligheid hebben de klinisch fysici een belangrijk aandeel in het bevorderen en bewaken van de gezondheid van individuele patiënten".

De postdoctorale opleiding tot klinisch fysicus, aanvankelijk privaatrechtelijk geregeld door de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF, www.NVKF.nl), heeft inmiddels een grondige herstructurering ondergaan, en de minister van VWS erkende (1) onlangs de onafhankelijke Stichting Opleiding Klinisch Fysicus (OKF, www.StichtingOKF.nl) als instelling die voortaan deze opleiding verzorgt. De Stichting OKF heeft eisen opgesteld met betrekking tot het opleidingsinstituut, de opleider, de plaatsvervangende en de co-opleider, en toetst minimaal vijfjaarlijks of hier aan nog wordt voldaan. Zij toetst ook of kandidaten aan de instroomeisen voldoen, en beoordeelt

hun opleidingsprogramma. De stichting beheert tevens de openbare registers van erkende vooropleidingen, opleiders, opleidingsinstellingen en van geregistreerde klinisch fysici.

Sinds 1 januari 2007 verloopt de bekostiging van de eerste tranche medisch specialistische opleidingen, waaronder die tot klinisch fysicus, via het Opleidingsfonds van VWS. Dit moet ervoor zorgen dat de opleidingscapaciteit goed aansluit bij de landelijke behoefte aan klinisch fysici, en voorkomen dat opleiden leidt tot marktverstoring.

Bovenstaande recente ontwikkelingen vormen een goede reden om hier - enigszins met een 'nucleaire' bril - aandacht te besteden aan die opleiding tot klinisch fysicus. We zullen daartoe ingaan op de toelatingseisen, de duur en de opbouw van de opleiding. Maar eerst lichten we de verschillende werkterreinen binnen de Klinische Fysica toe.

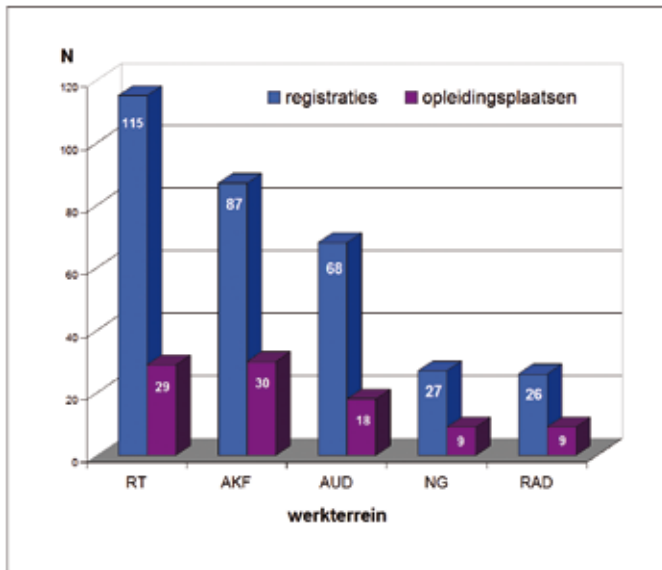
Werkterreinen binnen de Klinische Fysica

Het vakgebied Klinische Fysica is veelomvattend en kent daarom een vijftal specialistische werkterreinen of registraties, te weten (in volgorde van omvang): radiotherapie (RT), algemene klinische fysica (AKF), audiologie (AUD), nucleaire geneeskunde (NG) en radiodiagnostiek (RAD) (figuur 1).

De klinisch fysicus nucleaire geneeskunde zorgt in samenwerking met andere disciplines voor het beheer, de kwaliteitsborging en veiligheid van de medische technologie en klinische informatietechnologie, gebruikt binnen de nucleaire geneeskunde. Hij* adviseert en coördineert bij aanschaftrajecten voor medische apparatuur. Als stralingsdeskundige zorgt hij ervoor dat er veilig wordt gewerkt met ioniserende straling, afkomstig van stoffen of van toestellen zoals die in hybride imaging systemen (PET-CT en SPECT-CT). Bij therapie met radionucliden moet op grond van artikel 66 van het Besluit Stralingsbescherming een klinisch fysicus beschikbaar zijn. Hij voert dosimetrische berekeningen en metingen uit ten behoeve van de individuele patiënt. Aan de ontwikkeling, evaluatie en invoering van nieuwe methoden of technologie voor diagnostiek en therapie werkt hij in multidisciplinair verband.

Ongeacht het werkterrein levert de klinisch fysicus, onder meer als lid van de medische staf, een bijdrage aan het medisch en

* Overal waar 'hij' staat, kan evengoed 'zij' gelezen worden.



Figuur 1. Het landelijke aantal OKF-registraties (323) en de benutte opleidingscapaciteit (95), onderverdeeld naar werkkerrein (situatie per 1-11-09). De vijf werkkerreinen zijn: radiotherapie, algemene klinische fysica, audiologie, nucleaire geneeskunde en radiodiagnostiek. Doordat tien klinisch fysici over een dubbele registratie beschikken is het totale aantal geregistreerden 313. (Bron: Stichting OKF)

ziekenhuisbeleid, en kan opleiden of het geven van onderwijs tot zijn taken behoren.

De algemeen klinisch fysicus, vaker perifeer dan academisch werkzaam, draagt doorgaans ziekenhuisbreed een verantwoordelijkheid voor het beheer en de veilige inzet van medische technologie en voor investeringen daarin. Met specifieke bijscholing en ervaring kan hij echter als medisch ondersteunend specialist ook structureel betrokken zijn bij afdelingen zoals Radiologie of Nucleaire Geneeskunde,** een OK of IC. Stralingsbescherming kan tot zijn taken behoren, evenals klinische informatica. De algemeen klinisch fysicus heeft doorgaans een nauwe functionele en soms hiërarchische relatie met de Medisch Instrumentele Dienst.

De klinisch fysicus radiodiagnostiek is belast met het beheer en de juiste inzet van beeldvormende technieken (o.a. Bucky, CT, MRI, en ultrageluid), digitalisatie en PACS op een afdeling Radiologie en daarbuiten. Als stralingsdeskundige ziet hij toe op een veilig en verantwoord gebruik van röntgenstraling. Ook deze klinisch fysicus kan - na specifieke bijscholing en ervaring - als medisch ondersteunend specialist betrokken zijn bij de nucleaire geneeskunde**.

De klinisch fysicus radiotherapie werkt nauw samen met radiotherapeuten bij het voorbereiden en realiseren van de bestraling van patiënten. Hij draagt zorg voor de klinisch fysieke aspecten van technieken op het gebied van patiëntenbestraling,

bestralingsapparatuur en dosimetrie.

De klinisch fysicus audiologie is werkzaam in een audiologisch centrum of in een kliniek. Hij meet, op basis van psychofysisch en elektrofysiologisch gehooronderzoek, auditieve hulpmiddelen aan bij patiënten met gehoorproblemen.

Initiële voorwaarden en instroomeisen

Sinds 2007 vindt de opleiding tot klinisch fysicus plaats binnen een opleidingscluster, bestaande uit minimaal twee zorginstellingen (A- en B-instituut) die een samenwerkingsverband kennen met betrekking tot deze opleiding. Het A-instituut is de zorginstelling waar de opleiding in eerste instantie wordt gevolgd. Deze instelling is hoofdvast verantwoordelijk voor de opleiding. Het B-instituut is een academisch ziekenhuis in geval van een perifere opleidingsplaats, en vice versa. De opleiding vindt voor minimaal twee jaar plaats in het A-instituut, en voor minimaal een half jaar in het B-instituut. Zo kan de klinisch fysicus in opleiding ('klifio') zich een evenwichtig beeld vormen van het toekomstige werkveld, en rest er ruimte voor eventuele stages in andere ziekenhuizen of in de industrie. De initiële voorwaarden en instroomeisen zijn:

- De kandidaat heeft het master-examen van een universitaire opleiding Natuurkunde of een als vergelijkbaar erkende opleiding met goed gevolg afgelegd. Enkele opleidingen zoals Biomedische Technologie zijn inmiddels - in combinatie met een specifiek certificaat - erkend als vergelijkbaar. Nadere gegevens zijn te vinden op de website van de Stichting OKF.
- De primaire opleidingsinstelling (A-instituut) is erkend door de Stichting OKF na een succesvolle opleidingsvisite.
- In het A-instituut zijn een opleider plus plaatsvervangend opleider voor het betreffende werkkerrein*** erkend door de Stichting OKF, evenals een co-opleider in het B-instituut.
- Het Ministerie van VWS heeft een instroomplaats voor het betreffende werkkerrein toegewezen aan het A-instituut. Deze toewijzing is noodzakelijk om een bijdrage uit het Opleidingsfonds te verkrijgen.
- Opleider en kandidaat hebben een individueel opleidingsprogramma opgesteld aan de hand van een werkkerreinspecifiek curriculum. Dit opleidingsprogramma is goedgekeurd door de Stichting OKF.

De kennis van de klinisch fysicus in opleiding wordt getoetst op basis van diens (halfjaarlijkse) voortgangsrapportages en prestaties bij de uitvoering van projecten. De Stichting OKF bewaakt de voortgang en aan het eind toetst zij de kandidaat.

Duur en opbouw van de opleiding

De opleidingsduur is vier jaar. Een relevante promotie of werkervaring kan aanleiding zijn tot enige verkorting. Het grootste deel van de opleiding krijgt vorm in de klinische praktijk. Hier gaat de klinisch fysicus in opleiding functioneren in een multidisciplinaire klinische setting, leert hij om te gaan met patiënten en kan hij klinische onderzoekervaring opdoen. Organisatorisch gezien is de opleiding voor alle werkkerreinen uniform van opzet. Hij bestaat uit een breed basispakket van

** Kwaliteitsrichtlijn van de NVNG, 2004: "Er is een klinisch fysicus met adequate kennis van nucleaire geneeskunde (blijkend uit een NVKF-registratie Nucleaire Geneeskunde dan wel een NVKF-registratie Algemene Klinische Fysica of Radiodiagnostiek, aangevuld met gerichte substantiële bijscholing en ervaring specifiek op nucleair geneeskundig terrein)".

*** Bij een opleiding voor het werkkerrein AKF, NG of RAD is het ook toegestaan dat de plaatsvervangende en/of de co-opleider een andere registratie heeft dan de opleider. De pragmatische reden hiervoor is dat veel opleidingsinstellingen niet beschikken over meerdere klinisch fysici binnen elk van deze werkkerreinen afzonderlijk.

kennis en vaardigheden met een studielast van twee jaren, en een specifiek op het werkkterrein toegesneden aanvullend pakket, ook met een studielast van twee jaren.

Het curriculum (6), dat ten grondslag ligt aan elk individueel opleidingsprogramma, geeft een overzicht van te bestuderen onderwerpen, van werkopdrachten en relevante literatuur. Men is bij de programmering van algemene en aanvullende opleidingsonderdelen vrij in de keuze van de volgorde der onderdelen. De opleidingseisen voldoen aan de regels zoals in de Wet BIG zijn vastgesteld. Het basispakket en het aanvullende pakket omvatten elk 800 uren theoretisch onderwijs, 1600 uren klinisch-praktisch onderwijs en 800 uren wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de klinische fysica. De opleiding onderscheidt attitudevorming, wetenschappelijke vorming en kennisgebieden.

Attitudevorming

De klinisch fysicus in opleiding werkt tijdens de opleiding veelvuldig samen met medici en paramedici. Aandacht dient te worden besteed aan de omgang met patiënten, aan klantgericht werken en aan goede communicatie en samenwerking met verschillende partijen binnen en buiten de instelling. Verder moet de klinisch fysicus in opleiding vaardigheden opdoen in het geven van onderwijs, instructies, voorlichting, bij- en nascholing van (leerling) medisch nucleair werkers, verpleegkundigen, arts-assistenten en medisch specialisten, en in het begeleiden van studenten en technisch personeel. Hij dient te leren methodisch en systematisch te handelen, een bijdrage te leveren aan het beleid van het instituut, probleembeheersend op te treden en te functioneren als autoriteit op klinisch fysisch gebied.

Wetenschappelijke vorming

Het wetenschappelijk onderzoek binnen het basispakket en het aanvullende pakket dient verband te houden met de klinische praktijk. Het resulteert bijvoorbeeld in een publicatie met de klinisch fysicus in opleiding als eerste auteur in een peer-reviewed (inter)nationaal wetenschappelijk tijdschrift, of in een voordracht / poster op een (inter)nationaal congres.

Kennisgebieden

Het theoretisch onderwijs in het basispakket omvat een tiental kennisgebieden (7), en definieert een voor iedere klinisch fysicus gelijkwaardige, niet noodzakelijk uniforme basis aan kennis en inzicht. Deze kennisgebieden zijn: Therapie, functieondersteuning en bewaking / Functieonderzoek / Medische beeldvormende technieken / Veiligheid en stralingshygiëne / Anatomie, fysiologie, pathologie / Medische instrumentatie / Informatica en medische statistiek / Medische ethiek / Management / Organisatie en wet- en regelgeving.

Het onderwijs wordt voor een deel ingevuld met cursussen, waaronder de voor elke klinisch fysicus in opleiding verplicht gestelde cursus stralingsbescherming niveau 3.

Werkterrein Nucleaire Geneeskunde

Het aanvullende pakket Nucleaire Geneeskunde kent een viertal kennisrubrieken:

1: 'Fysica, chemie en techniek' omvat stralingsfysica en kernfysica, interactie tussen straling en materie, stralingsdetectie, fysica en techniek van nucleaire geneeskundige methoden en instrumentatie (in het bijzonder de werking van PET- en gammacamera), conventionele en digitale röntgentechniek, beeldversterker, ultrageluid, MRI, veiligheid en stralingsbescherming, berekening van afschermingen en risico's, dosimetrie, functieonderzoek, radiofarmacie en radiochemie.



2: 'Wiskunde en informatica' omvat: reconstructietechnieken, beeldbewerking, medische statistiek, Monte Carlo berekeningen, compartimentsystemen en parameteranalyse, PACS en computervaardigheid.

3: 'Medische en biologische kennis' omvat: anatomie, fysiologie, pathologie, radiobiologie, beeldweergave en -interpretatie.

4: Onder 'Specifieke vaardigheden' worden genoemd: contacten onderhouden met firma's bij acceptatietesten en onderhoud; omgaan met patiënten; opzetten en handhaven van een programma voor de kwaliteitsborging en -bewaking van het diagnostisch proces; opstellen van een pakket van eisen voor aan te schaffen apparatuur en het verrichten van een marktonderzoek en selectie in teamverband; verrichten van een acceptatietest; borgen van de stralingsveiligheid

en het verrichten van besmettingsmetingen, zowel voor diagnostische als therapeutische patiënten; berekenen van de stralingsdosis met foutenmarge; opstellen van een compartimentenmodel; participatie in beheer-, bestuurs- en projectfuncties zoals in een commissie van aanschaf.

Tijdens zijn opleiding volgt de kandidaat diverse cursussen (waarvan sommige verplicht of aanbevolen door de Stichting OKF), loopt stages en verricht werkbezoeken. Hij neemt deel aan wetenschappelijke bijeenkomsten, waaronder die van de NVKF en de NVNG.

Opleidingscapaciteit

Voor 2010 heeft de minister van VWS landelijk 23 opleidingsplaatsen Klinische Fysica toegewezen. Het aantal aangevraagde plaatsen was aanmerkelijk hoger. De toewijzing door de minister van VWS vond indirect plaats op basis van een advies dat is opgesteld door een vertegenwoordiging van de opleiders. Specifiek voor het werkterrein NG kunnen in 2010 slechts twee**** opleidingsplaatsen worden ingevuld. Een geactualiseerde behoefteeraming dient uit te wijzen of de opleidingscapaciteit in de komende jaren bijstelling vergt.

Daarbij dient voor het werkterrein NG rekening gehouden te worden met het feit dat dit ook deels wordt ingevuld door algemeen klinisch fysici en klinisch fysici radiodiagnostiek.

Referenties

1. Staatsblad 2009 / 404: Besluit vaststelling inwerkingtreding van Besluit Opleidingseisen en deskundigheidsgebied klinisch fysicus, 26 augustus 2009
2. Staatscourant 2009 / 16925: Aanwijzing Stichting Opleiding Klinisch Fysicus als instelling die een opleiding tot klinisch fysicus verzorgt, 11 november 2009
3. Staatscourant 2009 / 16060: Regeling aanwijzing bewijs van registratie als klinisch fysicus, 27 oktober 2009
4. Staatsblad 2005 / 265: Besluit opleidingseisen en deskundigheidsgebied klinisch fysicus, 25 april 2005
5. Ontwerpbesluit 'Opleidingseisen en deskundigheidsgebied klinisch fysicus', 3 juli 2003
6. O.a. curriculum Nucleaire Geneeskunde, uitvoeringsreglement Stichting OKF, 19 maart 2008
7. Opleiding - Basic Requirements, uitvoeringsreglement Stichting OKF, 19 maart 2008 

In memoriam dr. Arie van Dalen

Eind januari bereikte ons het droevige bericht dat Arie van Dalen na een kort ziekbed is overleden. Arie van Dalen was een gedreven man zowel op vakmatig, wetenschappelijk als sociaal terrein. Hij was mede door zijn uiterlijk, zijn flamboyante verschijning en zijn flux de bouche een opvallende persoonlijkheid. Arie kon met zijn charme velen voor zich winnen, maar kon met zijn gedrevenheid en emotionaliteit ook mensen afstoten. Hij werd dan ook in wandelgangen aangeduid als "Arie Bombarie". Na een studie chemie en daaropvolgende promotieonderzoek op het gebied van immuunglobulines in Groningen, werd Arie van Dalen in 1970 benoemd tot Hoofd Klinisch Chemisch Laboratorium van het zojuist uit een fusie voortgekomen Bleuland Ziekenhuis te Gouda. Al snel begon hij met het opzetten van een Isotopenlaboratorium dat in later jaren zou uitgroeien tot een afdeling Nucleaire Geneeskunde met een supraregionale uitstraling. In 1978 werd hij benoemd tot voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie. Deze functie heeft hij 4 jaar bekleed. Onder zijn leiding werd onder meer het wereldwijde IFCC congres naar Nederland (Den Haag) gehaald in 1987. Begin tachtiger jaren moest hij een keuze maken tussen een registratie in de klinische chemie of in de nucleaire diagnostiek. Hij koos uiteindelijk voor het laatste en ging vanaf 1982 als Hoofd Radio Nucleaire afdeling verder. Ontwikkeling van en onderzoek op het terrein van tumormarkers heeft hem de laatste decennia intensief beziggehouden. Na zijn pensionering in 2002 werd hij visiting professor in Koeweit, in het bijzonder op het terrein van de diagnostiek met behulp van tumormarkers. Hij behoorde tot de grondleggers van de European Group on Tumour Markers, waarin collegae uit vrijwel alle West- en Midden Europese landen participeren. Tot voor kort was hij naast een gewaardeerd lid, ook wetenschappelijk actief. Op sociaal terrein kan vermeld worden dat hij graag bariton-saxofoon speelde en daarmee ook regelmatig in de Harmonie van Stolwijk actief was. Daarnaast speelde hij orgel in de kerk te Haastrecht. Ook is Arie actief geweest als prins Carnaval in Gouda en als voorzitter van de Lionsclub te Gouda / Reeuwijk.

Het is wellicht nog aardig te vermelden dat Arie in het ziekenhuis vaak voor Sinterklaas heeft gespeeld. Ook heeft hij in de jaren tachtig regelmatig zijn muzikale bijdrage geleverd aan het Kerstfeest voor de ziekenhuismedewerkers

Wij wensen zijn vrouw Eeva, zijn zonen en zijn kleinkinderen veel sterkte toe om dit verlies te dragen.

Peter JMJ Kok, klinisch chemicus Groene Hart Ziekenhuis



**** Voor de werkterreinen radiotherapie, algemene klinische fysica, audiologie en radiodiagnostiek is het aantal beschikbare opleidingsplaatsen in 2010 respectievelijk 7, 7, 5 en 2.



Dr. M.G.E.H. Lam

24 juni 2009,
UMC Utrecht,
Afdeling Radiologie en
Nucleaire geneeskunde

Promotor:
Prof. Dr. P.P. van Rijk

Co-promotores:
Dr. B.A. Zonnenberg en
Dr. J.M.H. de Klerk

Improving radionuclide therapy in prostate cancer patients with metastatic bone pain

Samenvatting

In dit proefschrift wordt de behandeling van pijnlijke ossale metastasen bestudeerd. Welke behandelmogelijkheden zijn er voor de patiënt? Wat is er nodig om deze behandeling adequaat uit te voeren? Hoe kan de behandeling verder verbeterd worden? Deze vragen worden besproken in deze samenvatting van het proefschrift.

De meest gebruikte radiofarmaca $^{89}\text{SrCl}_2$ (Metastron®), $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (Quadramet®) en $^{186}\text{Re-HEDP}$ worden uitvoerig besproken. Biodistributie, farmacokinetiek, fysisch verval, omgevingsdosis equivalent en stralingsrisico's van de verschillende radiofarmaca werden bestudeerd. Het blijkt dat met een aantal simpele maatregelen de behandeling volkomen veilig is voor de omgeving van de patiënt. De kennis die hieruit voort komt is gebruikt om de richtlijn voor behandeling van pijnlijke ossale metastasen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) inhoud te geven. Gecombineerd gebruik van verschillende therapeutische modaliteiten zou mogelijk complementair of zelfs synergistisch kunnen zijn. In dit proefschrift werden twee combinaties klinisch getest bij patiënten met een hormoon-refractair prostaatcarcinoom (HRPC). $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (Quadramet®) werd gecombineerd met zoledroninezuur (Zometa®). Zoledroninezuur is een bisfosfonaat. Gelijktijdig gebruik wordt volgens de registratie in Europa officieel afgeraden vanwege vermeende competitie. Echter, uit de fase I studie beschreven in dit proefschrift blijkt dat er geen competitie optreedt. Gecombineerde toediening is mogelijk en veilig.

Een aantal patiënten uit de boven beschreven studie reageerden erg goed op de behandeling. Beter dan verwacht van elke therapie afzonderlijk (figuur 1 en 2). Uit de data blijkt niet alleen dat de behandeling voor geselecteerde patiënten zeer effectief zou kunnen zijn, maar vooral ook dat zogenaamde botmarkers goede voorspellers zijn van dit effect. Het is bekend dat het PSA niet zo goed correleert met de kliniek. Dat wil zeggen: een daling van het PSA als gevolg van de behandeling betekent niet altijd dat het beter gaat met de patiënt. In plaats van het PSA zouden zogenaamde botmarkers wat dat betreft betere voorspellers kunnen zijn

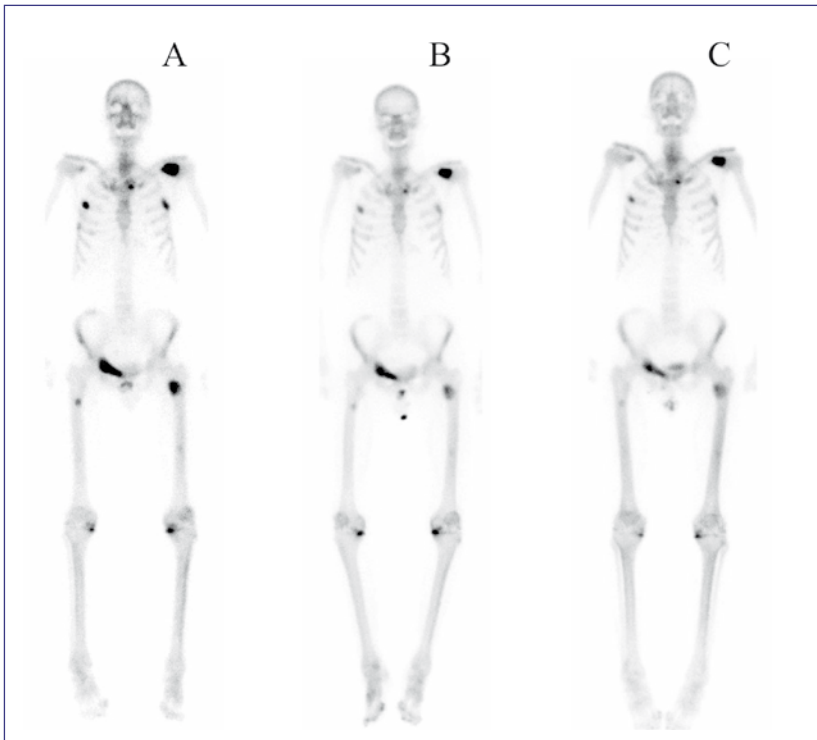
van een gunstig effect voor patiënten.

De tweede combinatie betrof het gelijktijdig gebruik van $^{188}\text{Re-HEDP}$ en capecitabine (Xeloda®). In vergelijking met de gangbare botzoekende radiofarmaca heeft $^{188}\text{Re-HEDP}$ gunstige eigenschappen (halveringstijd 17 uur, $E_{\beta\text{max}}$ 2.12 MeV). Bovendien is het 'home made' via een $^{188}\text{W} / ^{188}\text{Re}$ generator. Capecitabine heeft relatief weinig bijwerkingen en zou goed kunnen dienen als zogenaamde radiosensitizer. Dosisescalatie van capecitabine bleek geen onverwachte bijwerkingen op te leveren. De effectiviteit van deze gecombineerde therapie wordt bestudeerd met de maximale dosis capecitabine (2500 mg/m²/dag).

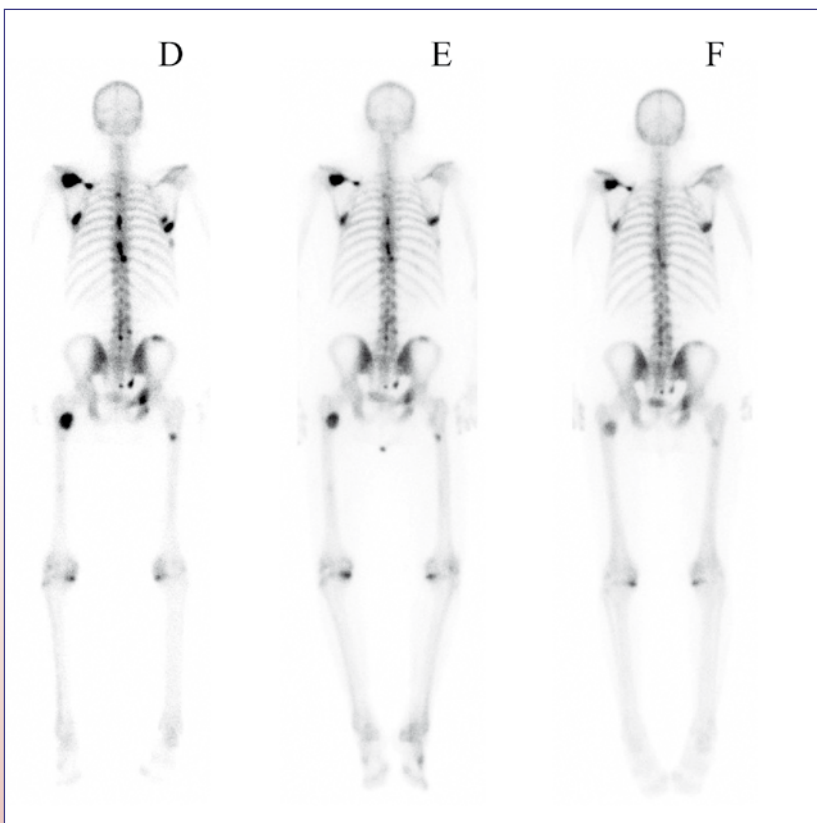
Conclusie


Uit dit proefschrift kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

1. Behandeling van pijnlijke ossale metastasen met botzoekende radiofarmaca is niet alleen veilig voor de patiënt maar ook veilig voor de omgeving.
2. Het is mogelijk om het botzoekend radiofarmacon $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (Quadramet®) gelijktijdig te gebruiken met het bisfosfonaat zoledroninezuur (Zometa®). Er treedt geen competitie op en het is veilig voor de patiënt.
3. Het is mogelijk om het botzoekend radiofarmacon $^{188}\text{Re-HEDP}$ gelijktijdig te gebruiken met het chemotherapeuticum capecitabine (Xeloda®). Dit is veilig voor de patiënt.
4. Bij gecombineerde behandeling met het botzoekende radiofarmacon $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (Quadramet®) en het bisfosfonaat zoledroninezuur (Zometa®) zijn botmarkers goed te gebruiken om het effect van de behandeling te evalueren.



Figuur 1. HRPC. Anterior opnamen (A) 6 uur na de eerste ^{153}Sm -EDTMP behandeling, (B) 6 uur na de tweede ^{153}Sm -EDTMP behandeling, en (C) 6 uur na de derde ^{153}Sm -EDTMP behandeling (37 MBq/kg; 3 maanden interval, gecombineerd met zoledroninezuur 4 mg elke 4 weken). Let op de resolutie van laesies in het linker proximale femur en rechter ramus superior van het os pubis.



Figuur 2. HRPC. Posterior opnamen (D) 6 uur na de eerste ^{153}Sm -EDTMP behandeling, (E) 6 uur na de tweede ^{153}Sm -EDTMP behandeling, en (F) 6 uur na de derde ^{153}Sm -EDTMP behandeling (37 MBq/kg; 3 maanden interval, gecombineerd met zoledroninezuur 4 mg elke 4 weken). Let op de resolutie van laesies in het linker proximale femur en de thoracale wervelkolom. 

**Dr. M. Vente**

9 juli 2009
 Universitair Medisch
 Centrum Utrecht

Promotor:
 Prof. Dr. P.P. van Rijk

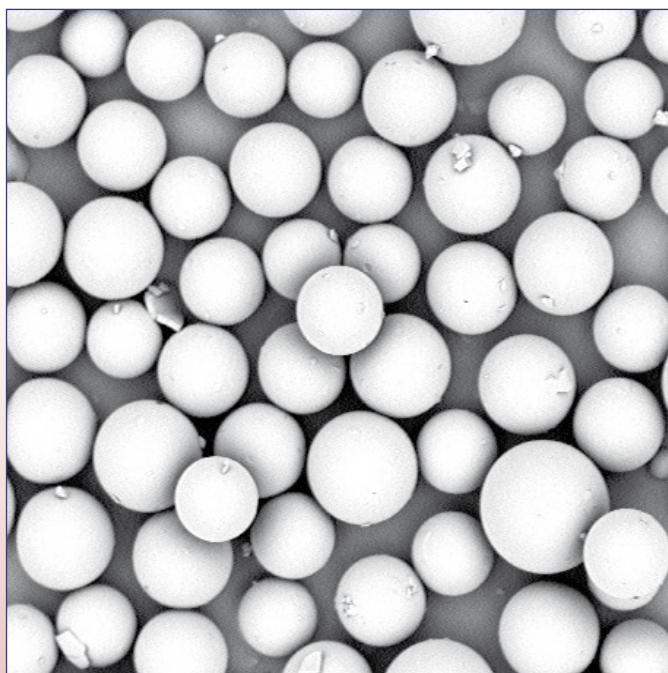
Co-promotores:
 Dr. A.D. van het Schip,
 Dr. J.F.W. Nijsen

Preklinische studies aan holmium-166 poly(L-melkzuur) microsferen voor radioembolisatie van de leverslagader


Radioactieve holmium-166 poly(L-melkzuur) microsferen ($^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$) (figuur 1) met een diameter van 30 μm werden ontwikkeld als een intra-arterieel microdevice voor inwendige radiotherapie bij patiënten met niet-reseceerbare levermaligniteiten. De $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ worden middels een catheter, geplaatst in de leverslagader, toegediend, waarna ze vastlopen voornamelijk in de microvasculatuur in en rond de tumoren. Dat de microsferen voor het merendeel daar vastlopen, komt doordat de bloedvoorziening van de lever hoofdzakelijk portaal is, terwijl tumoren in de lever voor hun bloedtoevoer uitsluitend zijn aangewezen op de leverslagader. Dankzij deze selectiviteit kunnen zeer hoge stralingsdoses op de levertumoren worden afgegeven, terwijl het gezonde leverweefsel grotendeels

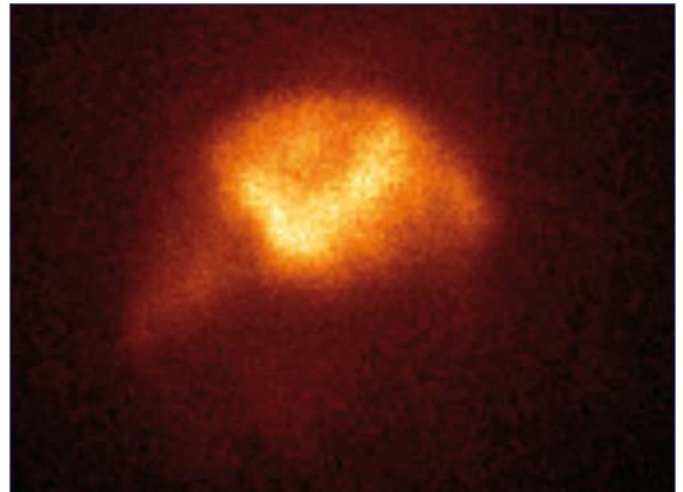
wordt gespaard. Omdat ^{166}Ho , naast hoogenergetische bètadeeltjes, laagenergetische gammastraling uitzendt en het bovendien een hoogparamagnetisch element betreft, is kwantitatieve visualisatie van de $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ mogelijk met zowel gammascintigrafie als MRI, wat individuele patiëntendosimetrie mogelijk maakt.

Het doel van dit promotieonderzoek was om het concept van de z.g. 'radioembolisatie' met de $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ tot klinische toepassing te brengen. In dit proefschrift worden zowel dierstudies als de effecten van neutronenactivering van de $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ in de kernreactor van Delft beschreven. Na neutronenbestraling in de kernreactor bleek het molecuulgewicht (gemeten met viscometrie) van het PLLA in de 2-uur bestraalde monsters al met ongeveer 70% te zijn afgenomen. Toch werd met deeltjesgrootte-analyse, lichtmicroscopie en electronenmicroscopie gevonden dat de structurele integriteit zelfs na 7 uur bestraling nog is gewaarborgd. De belangrijkste conclusie was dat de ratio tussen de gemeten thermische-neutronenflux en de berekende totale-energiedepositie bepaalt of een reactorfaciliteit geschikt is voor neutronenactivering. In een toxiciteitsstudie bij niet-tumordragende varkens werd gezien dat toediening van hoeveelheden radioactiviteit, overeenkomend met geabsorbeerde leverdoses van meer dan 120 Gy, slechts tot milde neveneffecten leidde. Geconcludeerd werd dat het toxiciteitsprofiel van de $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ gunstig is, mits de $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ uitsluitend in de lever worden geïnfundeed (figuur 2). In een tweede varkensstudie werd uitgezocht of de verdeling van de therapeutische dosis kan worden voorspeld op basis van een kleine testdosis van $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$. Scintigrafische beelden van de testdosis en van de totale dosis werden visueel en kwantitatief beoordeeld. Op één dier (van de vijf) na, waarbij de catheterpositie was veranderd tussen de twee toedieningen, waren de respectievelijke distributies overeenstemmend. In een dosimetrische studie met ex-vivo levers geïnjecteerd met $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ werd gevonden dat de dosiskernel-methode een praktisch en snel alternatief vormt voor tijdrovende Monte Carlo-simulaties. Een hoofdstuk



Figuur 1.
 Elektronenmicroscopisch beeld van de ^{166}Ho microsferen



werd gewijd aan een meta-analyse van de gemiddelde tumorrespons bij patiënten met levermaligniteiten op radioembolisatie met de momenteel klinisch toegepaste ^{90}Y (glas- dan wel hars-)microsferen. Voor patiënten met colorectale levermetastasen was de respons 79% indien toegepast als 'salvage' therapie, en 91% in de eerste lijn. Voor patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) was de respons 89% voor de harsmicrosferen versus 78% voor de glasmicrosferen. In het laatste hoofdstuk werden microsferen, bestaande uit alleen ^{166}Ho -acetylacetaat, geïntroduceerd voor lokale tumorablatie. Er werd een kat met HCC behandeld die een extra overleving van 6 maanden liet zien. Geconcludeerd werd dat holmium- 166 microsferen, na activering in de kernreactor, van constante kwaliteit zijn en dat op basis van dierexperimenteel onderzoek gesteld kan worden dat de behandeling met dit preparaat niet gepaard gaat met ernstige neveneffecten. Een first-in-man patiëntenstudie zal in december 2009 van start gaan. 



Figuur 2.
Planair beeld van een varken aan welke een dosis ^{166}Ho microsferen (300 mg, ca. 300 MBq bij acquisitie) was toegediend.

STELLING

“Het grote voordeel van holmium-166 ten opzichte van yttrium-90 voor radioembolisatie is de mogelijkheid van accurate in vivo visualisatie van de microsfeerverdeling met medische beeldvormingstechnieken.”

<p>Titel: Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007</p> <p>Eindredactie: Drs. P.C. Barneveld - Dr. P van Urk</p> <p>ISBN: 978-90-78876-01-4</p> <p>Uitgever: Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij</p> <p>Omvang: 480 pagina's</p> <p>Uitvoering: garengenaaid</p> <p>Prijs: € 53,- (leden NVNG exclusief verzendkosten) € 74,20 (exclusief verzendkosten)</p> <p>Stuur uw aanvraag naar info@kloosterhof.nl</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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 patiëntzorg vastgelegd.</p>	<p>Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde 2007</p> 	 <p>Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde</p> <p>Commissie Kwaliteitsbevordering</p>
---	---	---

**Dr. S.A. Eshuis**

5 oktober 2009
Rijksuniversiteit
Groningen

Promotores:
Prof. dr. K.L. Leenders,
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx

Co-promotor:
Dr. P.L. Jager

Radiotracer imaging in PD; value of in vivo presynaptic dopaminergic measures in animal models and human disease

De ziekte van Parkinson is een veel voorkomende neurodegeneratieve aandoening. Behandeling bestaat vooralsnog uit symptomatische therapieën. Neuroprotectieve therapieën waarbij wordt getracht het degeneratieve proces te vertragen, zijn nog niet beschikbaar. Apoptose lijkt een rol te spelen in de pathogenese van de ziekte van Parkinson en het afremmen van apoptose kan derhalve resulteren in neuroprotectie. Mocht neuroprotectie beschikbaar komen, dan moet dit in een beginstadium van de ziekte worden gegeven, aangezien achteruitgang dan het snelst verloopt. Het is lastig om in een beginstadium de diagnose correct te stellen. Met behulp van PET en/of SPECT kan het presynaptische striatale dopaminerge systeem worden gevisualiseerd. Het doel van dit proefschrift is om te evalueren of ^{123}I -FP-CIT SPECT en ^{18}F -DOPA PET bruikbaar kunnen zijn voor het stellen van de diagnose ziekte van Parkinson.

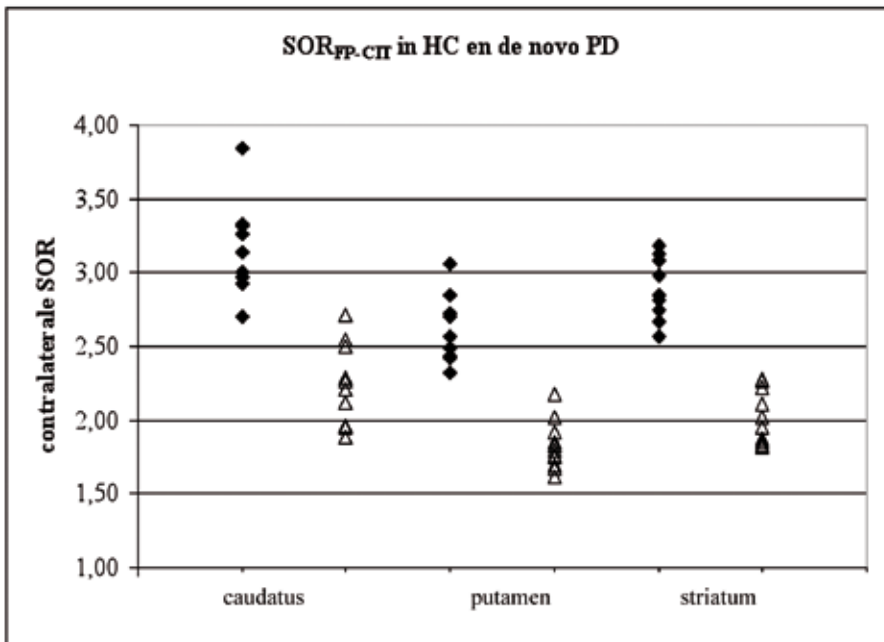
Allereerst wordt de correlatie tussen striatale ^{18}F -DOPA opname en motorisch gedrag in apen beschreven. MPTP-gelaedeerde apen zijn een gevalideerd diemodel voor onderzoek naar de ziekte van Parkinson. Bij acht apen werd MPTP toegediend, een ^{18}F -DOPA PET scan verricht en het gedrag geanalyseerd. Na toediening van MPTP nam ipsilateraal de striatale ^{18}F -DOPA opname af en steeg de score voor parkinsonsymptomen. Striatale ^{18}F -DOPA opname correleerde significant met de scores voor parkinsonsymptomen. Ipsilaterale ^{18}F -DOPA opname correleerde met de hoeveelheid doelgerichte bewegingen van de contralaterale ledematen.

Vervolgens wordt het mogelijk neuroprotectieve effect van de apoptose-remmer TCH346 in MPTP-gelaedeerde apen beoordeeld. Gedragsanalyse en ^{18}F -DOPA PET scans werden verricht in de uitgangfase, na toediening van MPTP links en na een tweede toediening rechts. Na de tweede toediening van MPTP kreeg de helft TCH-346 toegediend en de andere helft placebo. In de apen, die placebo kregen, leidde de tweede toediening van MPTP tot een verergering van de parkinsonsymptomen en nam striatale ^{18}F -DOPA opname

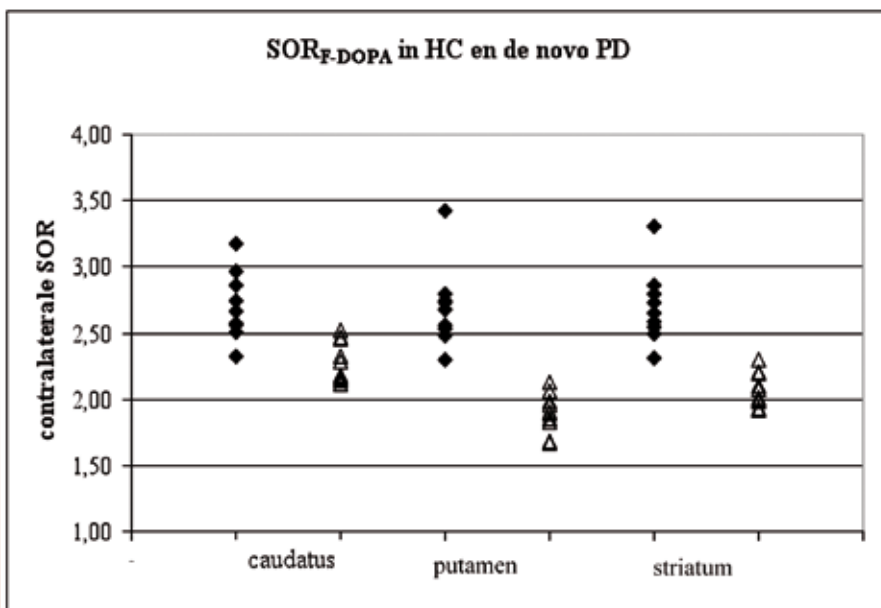
rechts af. De parkinsonsymptomen en de striatale ^{18}F -DOPA opname rechts bleven gelijk in de dieren die TCH346 hadden gekregen. TCH346 is dus in staat om de gevolgen van MPTP te voorkomen.

Tevens worden ^{123}I -FP-CIT SPECT scans en ^{18}F -DOPA PET scans met elkaar vergeleken in Parkinsonpatiënten in verschillende ziektestadia. Striatale en putaminale ^{18}F -DOPA opname correleerde goed met striatale en putaminale ^{123}I -FP-CIT opname. Beide technieken correleerden matig met de klinische parameters. Door middel van (één van) beide scanmethoden kunnen de twee patiëntengroepen goed van elkaar worden onderscheiden. Beide technieken kunnen dus worden gebruikt om het presynaptische dopaminerge systeem te beoordelen in parkinsonpatiënten met verschillende ziektestadia.

Tot slot is bovenstaande studie uitgebreid, waarin ^{123}I -FP-CIT SPECT scans en ^{18}F -DOPA PET scans met elkaar zijn vergeleken in patiënten met de ziekte van Parkinson en gezonde vrijwilligers. Opname in de nucleus caudatus, het putamen en het striatum van zowel ^{18}F -DOPA als ^{123}I -FP-CIT was significant lager in parkinsonpatiënten vergeleken met de waarden van gezonde vrijwilligers. Op basis van opname in het contralaterale putamen of het contralaterale striatum van zowel ^{123}I -FP-CIT als ^{18}F -DOPA kunnen patiënten volledig worden onderscheiden van de gezonde controlepersonen (figuur 1). Zowel ^{123}I -FP-CIT SPECT scans als ^{18}F -DOPA PET scans zijn in staat om presynaptisch dopaminerge defecten aan te tonen, ook in de beginstadia van de ziekte van Parkinson, met een uitstekende sensitiviteit en specificiteit.



Figuur 1a:
¹²³I-FP-CIT opname in gezonde vrijwilligers en de novo Parkinsonpatiënten
 (Dichte diamanten zijn gezonde vrijwilligers, open driehoeken zijn de novo Parkinsonpatiënten)



Figuur 1b:
¹⁸F-DOPA opname in gezonde vrijwilligers en de novo Parkinsonpatiënten
 (Dichte diamanten zijn gezonde vrijwilligers, open driehoeken zijn de novo Parkinsonpatiënten)

STELLING

Indien een patient klachten en symptomen heeft, passend bij de ziekte van Parkinson, maar geen afwijkende F-DOPA PET of FP-CIT SPECT scan, dient bovenstaande diagnose in twijfel te worden getrokken



Dr. G.M.M. Gommans

25 november 2009,
 faculteit geneeskunde
 Vrije Universiteit
 Amsterdam

Promotor:
 Prof. dr. G.J.J. Teule

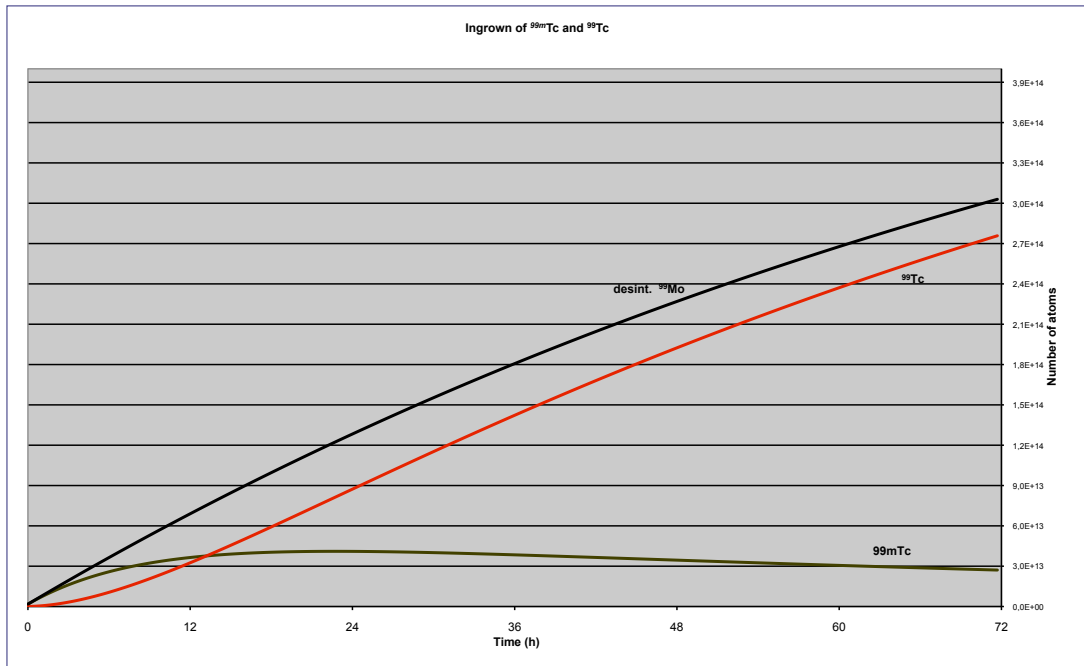
Co-promotor:
 Dr. J.W.D. de Waard

Radiopharmaceutical and clinical aspects of sentinel lymph node procedures in breast cancer patients

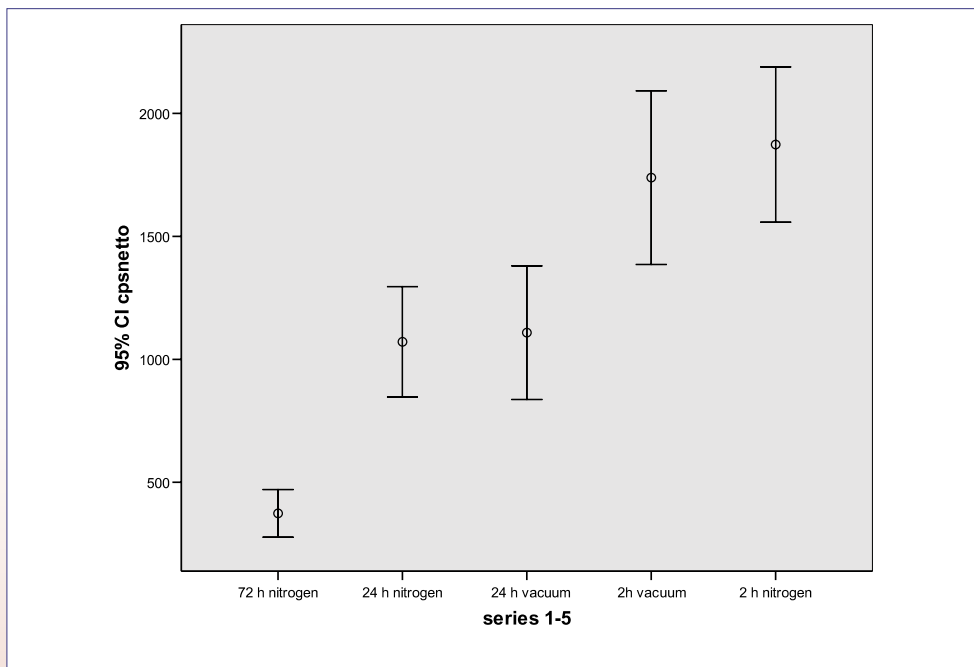
In de thesis wordt een geoptimaliseerd proces beschreven voor het labelen van ^{99m}Tc Nanocoll® met een maximale specifieke concentratie. Het proces van bereiding van het Nanocoll® wordt stapsgewijs beschreven, inclusief de in-vitro evaluatie van het verkregen product. Ook wordt in het proefschrift een studie ter bepaling van de partikelgrootte van colloïd albumine en het aantal partikels per vial Nanocoll® beschreven, alsmede een berekening van het aantal ^{99m}Tc atomen dat aan een Nanocoll partikel bindt. De aanname dat het chemische reductieproces bij het labelen van ^{99m}Tc Nanocoll® van $^{99m}\text{Tc}7+$ regulier en in gelijke percentages reduceert naar $^{99m}\text{Tc}5+$ en $^{99m}\text{Tc}4+$, wordt in-vitro bevestigd. Dunne laag chromatografie uit alle specifieke concentraties MBq/ μg colloïd albumin en het daarmee simultaan geëxtraheerde tinchloride tonen aan dat het extraheren van de reductor tin geen effect heeft op de labeling efficiency. Batches ^{99m}Tc Nanocoll® met verschillende specifieke activiteit werden in-vivo toegepast in schildwachtklier (SWK) procedures voor borstkanker in een pilotstudie (n=119), waarbij een deel van de studiegroepen gerandomiseerd werd. Ook een andere studie wordt gepresenteerd waarin Nanocoll werd gelabeld met Technetium uit eluaten welke werden verkregen uit de $^{99m}\text{Tc}/^{99}\text{Mo}$ generator op 2, 24 of 72 uur na voorgaande elutie (figuur 1). Het resulterende ^{99m}Tc Nanocoll® werd klinisch gebruikt bij 368 patiënten, verdeeld over 5 series, waarvan 2 gerandomiseerd (figuur 2). De thesis rapporteert vervolgens een onderzoek waarbij Nanocoll® werd gelabeld met een 2 of 24 uren eluaat, waarna het werd gebruikt voor de lokalisatie van de SWK (n=161 patiënten). De hypothese dat ^{99m}Tc - Nanocoll® gelabeld met een hoge specifieke concentratie ^{99m}Tc per colloïd partikel een hogere countrate in SWK's oplevert dan na labeling met lage concentraties, wordt in de uitgevoerde klinische studies bevestigd door een significant hoger aantal gemeten counts in de SWK. De hypothese dat de hoeveelheid radioactiviteit in een SWK evenredig is aan de specifieke concentratie ^{99m}Tc Nanocoll® wordt ook in de gerandomiseerde klinische studies bevestigd, evenals de hypothese dat het toepassen van een

zo vers mogelijk eluaat een hogere specifieke activiteit van het radiofarmacon oplevert.

Tenslotte wordt in het proefschrift gerapporteerd over een enquête welke in zowel 2005 als 2009 werd gehouden onder nucleair geneeskundige afdelingen in Nederland, en de uitvoering van de SWK procedure bij het mammacarcinoom betrof (respons >90%). Er blijkt in Nederland een grote verscheidenheid aan nucleair geneeskundige aspecten van de SWK procedure te zijn. Standaardisatie hiervan in de landelijke richtlijn mammacarcinoom lijkt geïndiceerd.



Figuur 1. Toont de ^{99m}Tc en ^{99}Tc ingroei van het verval van de ^{99}Mo generator vanaf een pre-eluatie als kwaliteitscontrole vanaf fabriek tot 72 uur later; meestal een 1e klinisch eluaat op maandagmorgen.



Figuur 2. Boxplot met 95% confidence interval for mean
Deze figuur geeft het resultaat weer van CPS metingen ex-vivo gemeten aan de schildwachtklier tijdens de operatie. In vergelijking tussen gemeten CPS van een 72u /24u stikstof labeling werd een significant verschil van $P=0.001$ gevonden; tussen 72u stikstof/24u vacuüm labeling, $P=0.001$; tussen 24u stikstof/2u vacuüm labeling, $P=0.002$; tussen 24u vacuüm/2u vacuüm labeling, $P=0.005$; tussen 24u /2u stikstof labeling, $P=0.001$; en tussen 24u vacuüm/2u stikstof labeling, $P=0.003$. Tussen een 2u stikstof/2u vacuüm labeling werd geen verder significant verschil aangetoond; $P=0.833$, evenals in tussen een 2u vacuüm/2u stikstof labeling; $P=0.481$.



Dr. R.B.T. Verkooijen

15 september 2009
Universiteit Leiden

Promotores:
Prof. dr. J.A. Romijn
Prof. dr. J.W.A. Smit

Co-promotor:
Dr. M.P.M. Stokkel

Differentiated Thyroid Carcinoma Nuclear Medicine Studies

The therapy of choice in differentiated thyroid cancer (DTC) patients is total thyroidectomy, followed by the administration of radioiodine-131 (^{131}I), so-called ablation.


The main aims of this thesis were to study the short-term and long-term outcome parameters in DTC according to the uptake-related ablation protocol in which relatively low activities of ^{131}I are used (1100-2800 MBq) and to compare the success rates of this strategy with the tumor-related ablation strategy in which higher ablation activities are used (3700-5550 MBq). Relatively high treatment failures were found when using the uptake-related ablation strategy (43%-52%). The tumor-related ^{131}I ablation protocol was more effective in ablation than the uptake-related ablation protocol (84% vs. 58% successful ablations, $p < 0.001$).

Furthermore, we compared the success rate of ablation in two hospitals in which the ablation protocols differed in one respect: in one hospital no pre-ablative ^{131}I was applied (group 1), whereas in the other hospital ablation was preceded by a 24-hour uptake-measurement with 40 MBq ^{131}I (group 2). We concluded that after applying a diagnostic activity of 40 MBq ^{131}I before ablation, the success rate of ablation is reduced by the so-called stunning effect (33% in group 2 vs. 65% in group 1, $p = 0.002$).

We evaluated tumor recurrence in patients treated for DTC to identify patients with a high risk for recurrent DTC at the time of ablation. We defined prognostic parameters based on Tg values, 24-hour ^{131}I uptake rates and TSH values. Although standard prognostic parameters significantly differ between patients with and without recurrent disease or between patients with M0 and M1 tumor stage, the

newly defined parameter Tg/(TSHx24-h ^{131}I uptake) was the best independent significant prognostic parameter in the assessment whether patients will develop a tumor recurrence during follow-up or not. We concluded that high Tg/(TSHx24-h ^{131}I uptake) ratios justify an adjustment of the ^{131}I activity for ablation therapy.

The prevalence and standardized incidence rates (SIRs) of all second primary tumors in patients treated for DTC were determined to confirm that ^{131}I can be used safely regarding long-term effects. Twenty tumors (7.1%) preceded DTC, whereas 20 tumors (7.1%) occurred after this tumor. We concluded that patients with DTC have an overall increased SIR for second primary tumors but not for second primary tumors following ^{131}I therapy. These findings suggest a common etiologic and/or genetic mechanism instead of a causal relation.

Finally, we focused on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy and therapy as an alternative tool in progressive radioiodine non-responsive DTC. We evaluated the diagnostic and prognostic value of ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy in patients with increasing Tg values, but no response to treatment with ^{131}I . We concluded that ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy is a valuable clinical tool for the detection of non-functioning DTC metastases and the uptake seems to correlate with prognosis and survival. We also determined the effect of ^{111}In -DTPA-octreotide therapy in patients with progressive radioiodine non-responsive DTC. We concluded that treatment with high activities of ^{111}In -DTPA-octreotide in metastatic DTC results in stable disease in a subgroup of patients. A selection criterion for this treatment may be a small tumor load. 

STELLING

“Uit het oogpunt van stralingshygiëne is een lage activiteit niet altijd het beste”

**Dr. J.E.M. Mourik**

9 december 2009,
VU medisch centrum
Amsterdam

Promotor:
Prof. dr. A.A. Lammertsma

Co-promotores:
Dr. R. Boellaard en
Dr. ir. J.M. Lubberink

Image derived input functions for cerebral PET studies

Positron emission tomography (PET) is a medical imaging technique that can be used to measure tissue function in vivo quantitatively. Apart from a dynamic PET scan, quantification also requires a pharmacokinetic model that describes the kinetic behaviour of the tracer in tissue. Using this model it is possible to convert radioactivity concentrations, measured with a PET scanner, into quantitative pharmacokinetic parameters. For each new tracer, an appropriate tracer kinetic model needs to be developed and evaluated. Kinetic analysis requires an arterial input function, which describes the delivery of the tracer to the tissue as function of time. Traditionally, the input function is obtained by measuring activity concentrations in arterial blood (arterial sampling) during the entire PET study. Arterial sampling, however, is invasive, laborious, and sensitive to failure (e.g. clogged lines) and it has a small risk of adverse effects. In addition, the input function is not measured at the location of interest (e.g. the brain) and therefore a correction for delay (and dispersion) is needed.

The overall aim of the research described in this thesis was to develop and evaluate a non-invasive method for obtaining the arterial input function. Different strategies for extracting input functions from the dynamic PET images themselves (image derived input function, IDIF) were evaluated. IDIFs were extracted from standard PET scans and from PET scans that were corrected for the limited resolution of current PET scanners using a newly developed image reconstruction algorithm. In addition, as patient motion may affect the accuracy of IDIFs, effects of motion were evaluated together with different motion correction methods. An important criterion in this assessment was the impact on the final results of tracer kinetic analyses.

Using the method developed in this thesis, comparable results of tracer kinetic analyses were obtained with IDIFs as with blood derived input functions. This method was evaluated for different tracers and two types of PET scanners. An important finding was that accurate results were obtained only when PET images were corrected for the limited resolution of the PET scanner (figure 1). Furthermore, this thesis showed that patient motion has a large impact on the

accuracy of the method and that correction for patient motion is necessary to obtain accurate IDIFs (figure 2).

The use of motion corrected PET images together with a reconstruction based method to correct for the limited resolution of a PET scanner enables the extraction of IDIFs as an alternative for arterial sampling. This, in turn, will facilitate the use of quantitative PET studies in routine clinical practice.

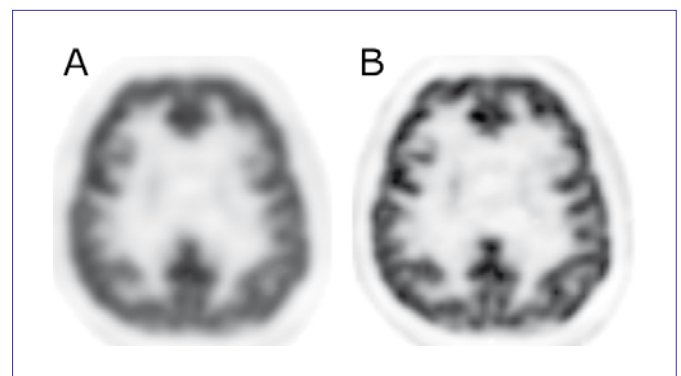


Figure 1. (A) Low resolution PET image, (B) PET image corrected for resolution. The use of PET images that are corrected for the limited resolution will result in the extraction of more accurate IDIFs.

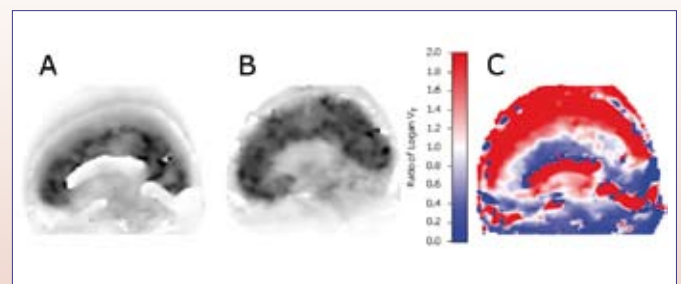


Figure 2. Differences in Volume of Distribution (V_T) images generated from a clinical ^{11}C -PIB scan (A) before and (B) after motion correction. Large artifacts are visible in the motion-affected V_T image (A), which are completely disappeared after motion correction (B). (C) Ratio image between (B) and (A).

Wetenschappelijke Vergadering van de NVNG

Amsterdam, 20 november 2009

Een mini-gammacamera voor intraoperatieve beeldvorming van schildwacht-klieren in het hoofd/hals gebied

Vermeeren L¹, Valdés Olmos RA¹, Klop WMC², Balm AJM², Van den Brekel MWM²

¹Afdeling Nucleaire Geneeskunde,
²Afdeling Hoofd/Hals Chirurgie, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Inleiding

Opsporing van schildwacht-klieren in de hoofd/hals regio is lastig vanwege complexe anatomie. Deze pilotstudie beschrijft onze eerste resultaten met intraoperatieve beeldvorming van deze schildwacht-klieren.

Methoden

Twintig patiënten werden geïncludeerd (10 melanoom, 9 mondholtecarcinoom, 1 merkelcelcarcinoom). Technetium-99m Nanocolloid werd intradermaal of submucosaal toegediend in vier peritumorale depots, gevolgd door planaire lymfoscintigrafie, SPECT-CT en het markeren van de locatie van de schildwacht-klieren op de huid. Tijdens de operatie werd de laserpointer van de mini-gammacamera gepositioneerd boven de huidmarkering en werd het technetiumsignaal weergegeven. Met behulp van deze beelden en een gammaprobe werden de schildwacht-klieren gelokaliseerd. Na excisie werd met de mini-gammacamera gecontroleerd of radioactieve sentinelnodes waren achtergebleven (achter de injectieplaats of in de nabijheid van een andere sentinelnode).

Resultaten

Alle preoperatief gevisualiseerde klieren (mediaan 2.8 per patiënt) konden intraoperatief met de mini-gammacamera worden afgebeeld. Klieren bij de injectieplaats in de buurt waren met de mini-gammacamera beter te onderscheiden dan met de gammaprobe alleen. In één geval werd met de mini-gammacamera een schildwacht-klier gelokaliseerd welke niet met de gammaprobe gevonden kon worden. Door controle na excisie werden in 5 patiënten 7 extra klieren geëxcideerd. Bij één patiënt betrof dit een klier onder de injectieplaats die gevonden werd na re-excisie van de primaire laesie (melanoom). Drie patiënten hadden een positieve schildwacht-klier.

Conclusie

Het additionele gebruik van de mini-gammacamera lijkt de intraoperatieve detectie van schildwacht-klieren in het hoofd/hals gebied te verbeteren. Het kan schildwacht-klieren bij of onder de injectieplaats visualiseren en maakt controle van het gehele chirurgische veld mogelijk.

Bone markers may predict response of hormone-refractory prostate cancer skeletal metastases to ¹⁵³Sm-EDTMP/zoledronic acid treatment

Lam MGEH¹, Dahmane A², De Klerk JMH³, Zonnenberg BA⁴

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine and
⁴Department of Internal Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ²CIS bio international, Saclay, France; ³Department of Nuclear Medicine, Meander Medical Center, Amersfoort, The Netherlands

Introduction

In order to obtain more objective endpoints that correlate well with the subjective endpoints in the palliation of pain caused by skeletal metastases specific bone markers were investigated in a clinical phase I study combining ¹⁵³Sm-EDTMP (Quadramet®) and zoledronic acid (Zometa®) in hormone-refractory prostate cancer patients. Bone marker changes were compared with PSA changes and with clinical effect.

Methods

Patients were treated with 18.5 MBq/kg ¹⁵³Sm-EDTMP in weeks 1 and 3 and with 37 MBq/kg in week 15. Treatment with 4 mg zoledronic acid started at week 3 and continued every 4 weeks through week 23. Clinical response was recorded by EORTC questionnaires. PSA and bone marker levels (serum bone specific alkaline phosphatase (BAP), serum procollagen type I N propeptide (PINP) and urinary creatinine corrected N-terminal type I collagen peptide (NTX)) were measured every 4 weeks. Bone marker changes, PSA changes and clinical effect were compared in week 11 (mid-treatment) and week 23 (end-treatment).

Results

12/18 treated patients were evaluable. Median PSA change was +7% in week 11 and +109% in week 23. Urinary creatinine corrected NTX (-72%; -63%), serum BAP

(-25%; -46%) and serum PINP (-26%; -43%) values decreased in week 11 and 23, compared to baseline. A significant agreement with clinical effect was found for BAP and PINP changes in week 23 ($p < 0.05$). BAP correlated very well with PINP changes, but less with NTX. Bone marker changes did not correlate with PSA changes. BAP decrease was more pronounced than what may be expected from mono-therapy with zoledronic acid, further supporting the feasibility of bone markers for response monitoring.

Conclusion

Markers of bone metabolism are feasible for response monitoring in radionuclide therapy for metastatic bone disease. A clinical response correlated best with BAP and PINP changes.

Nieropname van radioactief gelabelde peptiden; mechanismen en manieren om de opname te remmen

Vegt E¹, Eek A¹, Gotthardt M¹, Melis M², De Jong M², Oyen W¹, Boerman O¹

¹UMC St. Radboud Nijmegen, ²Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

Inleiding

Bij de meeste vormen van peptidereceptor radionuclidetherapie (PRRT) wordt de maximaal toelaatbare dosis bepaald door nefrotoxiciteit. De nieren krijgen een relatief hoge stralingsdosis doordat de peptiden worden gereabsorbeerd uit de voorurine. Voor somatostatine-analoga is aangetoond dat deze reabsorptie wordt gemedieerd door de megalinereceptor. De stoffen die tot nu toe worden gebruikt om de reabsorptie te remmen (lysine en arginine) hebben enkele bijwerkingen en remmen de opname niet volledig. Gelofusine en albuminefragmenten zijn mogelijk effectievere, veilige alternatieven.

Methoden

De rol van megaline bij de opname van ¹¹¹In-octreotide, -octreotaat, -neurotensine, -minigastrine en -exendin in de nier werd onderzocht met microSPECT en ex vivo biodistributie bij megaline-deficiënte muizen. De invloed van lysine, Gelofusine, albuminefragmenten (FRALB) en een specifiek van albumine afgeleid peptide (peptide #6) op de binding van ¹¹¹In-gelabelde peptiden aan megaline-positieve BN16-cellen werd onderzocht in vitro. Vervolgens werd het effect van deze remstoffen op de tubulaire

reabsorptie van ¹¹¹In-gelabelde peptiden onderzocht in biodistributiestudies bij ratten. Het effect van Gelofusine op de nieropname van ¹¹¹In-octreotide werd bepaald in gezonde vrijwilligers m.b.v. gammacamera scintigrafie.

Resultaten

De nieropname van alle geteste ¹¹¹In-gelabelde peptiden was significant lager (23-62%) in megaline-deficiënte muizen dan in controle muizen. Gelofusine, FRALB en peptide #6 remden de binding van ¹¹¹In-octreotide, -exendin en -minigastrine aan BN16-cellen in vitro. In ratten remde toediening van deze remstoffen de nieropname van de meeste peptiden effectiever dan lysine. Toediening van 1 mg FRALB remde de nieropname van ¹¹¹In-octreotide net zo effectief als 80 mg lysine. In proefpersonen werd de nieropname van ¹¹¹In-octreotide met 45% gereduceerd door pre-infusie van 70 ml Gelofusine (1 ml/kg).

Conclusie

De megalinereceptor is voor een belangrijk deel verantwoordelijk voor de nieropname van ¹¹¹In-octreotide, -octreotaat, -neurotensine, -minigastrine en -exendin. De nieropname van ¹¹¹In-octreotide, ¹¹¹In-exendin en ¹¹¹In-minigastrine kan effectief geremd worden door Gelofusine en albuminefragmenten, mogelijk door interactie van deze stoffen met de megalinereceptor. Bij patiënten die PRRT ondergaan zou infusie van Gelofusine een alternatief kunnen zijn voor de huidige infusie met hoge doses lysine en arginine.

First experiences with a hybrid cardiac SPECT-CT for non-invasive detection of coronary artery disease

Mouden M¹, Ottervanger JP¹, Timmer JR¹, De Boer MJ¹, Reiffers S², Knollemans S²

¹Departments of Cardiology and ²Nuclear Medicine, Isala Klinieken, Zwolle, The Netherlands

Introduction

Although myocardial perfusion imaging using Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) is an established non-invasive imaging modality and provides valuable physiologic, diagnostic and prognostic information in detecting clinical coronary artery disease (CAD), it gives no insight in coronary anatomy. Non-invasive Computed Tomography Coronary Angiography (CTCA) is increasingly applied and provides impressive anatomical 3D images, but lacks functional information about stenoses. The combination of anatomy and physiology by using a hybrid SPECT-CT scanner may provide additional diagnostic

and prognostic information leading to a tailored patient selection for invasive treatment. In December 2008, a hybrid SPECT-CT scanner (64 sl) was installed in Zwolle, as first hospital in Europe.

Methods

Between January and June 30th 2009 398 symptomatic patients with no prior history of CAD at low or intermediate pre-test likelihood based on Framingham criteria were referred for non-invasive detection of CAD. All patients had coronary calcification measurement and a low-dose stress SPECT. According to these findings, additional rest SPECT and/or CTCA was performed in a one-day protocol. At the meeting, we will present both data on (logistics of) the diagnostic process and images of individual patients.

Conclusion

By combining the possibilities of SPECT and CT, the diagnostic process of detecting (stable) CAD is considerable improved, resulting in less equivocal or false-positive SPECT results and therefore in less unnecessary invasive coronary angiographies. Hence, additional diagnostic and prognostic information will lead to a tailored patient selection for invasive treatment. In order to refer the appropriate patient population and achieve as low as possible radiation doses, an individual based approach in choosing for SPECT-CTCA imaging is mandatory in which only a selection of patients complete both procedures after an initial screening test. This results in a marked decrease in unnecessary procedures and is less time-consuming.

The effect of intravenous contrast on the standard uptake value in ¹⁸F-FDG PET-CT imaging and its clinical consequences

E. Scheepers E¹, Zwinkels J¹, Adam JA¹, Boellaard R², Van Eck-Smit BLF¹

¹Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

²Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Introduction

To improve the diagnostic value in combined Positron Emission Tomography (PET) and Computed Tomography (CT) imaging, oral and intravenous (IV) contrast can be administered for optimal interpretation. Since a HU-dependent density-map is used, CT contrast may induce PET artefacts due to overestimation of attenuation in regions with contrast-enhancement. Our goal was to determine the effect of IV contrast on the Standard Uptake Value (SUV) in ¹⁸F-FDG PET-CT in a routine clinical setting.

Methods

Twenty patients (8 low-dose, 12 normal-dose) referred for oncological indications received two sequential PET-CT scans (Philips, Gemini TF16). PET1 (90 min p.i.) is scanned before and PET2 (135 min p.i.) is scanned after administration of oral and IV contrast. Radiotherapy settings were used to facilitate re-alignment. SUV_{max} and SUV_{mean} were calculated in a standard region (liver) as well as in 13 tumour lesion volumes. To investigate alterations in ¹⁸F-FDG uptake, the average count difference between non-corrected PET datasets were calculated in the liver and lesion volumes.

Results

Comparison between mean values using data with attenuation correction (AC-PET) and without (NAC-PET):

	Liver % increase related to PET1	Lesion % increase related to PET1
Mean (SUV AC-PET)	-4.6% (± 5.3%)	16.9% (± 10.4%)
Mean (counts NAC PET)	-15.1% (± 7.9%)	0.6% (± 5.3%)

Conclusion

Both in standard tissues and in lesions, the SUV increases after administration of IV contrast. This phenomenon can not be explained by the time interval between PET1 and PET2. Clinical relevance may be considerable.

Optimizing administered FDG dose for PET imaging

Van Dalen JA^{1,2}, Mulder H³, Kamp P², De Bruin W¹, Zuijdwijk MD⁴, Subramaniam V³

¹Department of Nuclear Medicine, Medisch Spectrum Twente, Enschede, The Netherlands

²Department of Medical Physics, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo, The Netherlands

³Biophysical Engineering, University of Twente, Enschede, The Netherlands

⁴Department of Nuclear Medicine, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo, The Netherlands

Introduction

Image quality of FDG-PET usually decreases for obese patients who are dosed using a linear relation between administered dose and patient's body mass. Our aim was

to optimize the administered FDG dose providing whole-body FDG-PET images of a more consistent quality, less depending on the patient's physical characteristics.

Methods

Whole-body FDG-PET images using a hybrid PET-CT were studied for 55 patients. The Signal-to-Noise Ratio (SNR) in the liver was used as a measure for image quality. The dependence of SNR on patient's body mass was investigated when using a marker dose of 2.3 MBq/kg. A phantom study was performed to obtain a relation between administered dose (A_a) and SNR. Subsequently, different parameters (body mass, BMI, mass per length, lean body mass, fat mass, transverse body cross-section) were investigated and correlated with the image quality, to find the most optimal parameter for calculating the dose to be administered.

Results

Using 2.3 MBq/kg, a strong image degradation was found for obese patients ($p < 0.001$). The phantom study showed that SNR was proportional to $A_a^{1/2}$. The patient study resulted in a new dose calculation, described by $A_{new} = \eta \cdot p^\delta$, where p is the body mass or body mass per body length. In case of body mass, $\eta = 1.46 \cdot 10^{-3}$ and $\delta = 2.66$. Other parameters such as BMI were suboptimal to use ($p < 0.02$).

Conclusion

Using a linear relation between administered FDG dose and patient's body mass is suboptimal for PET imaging. We recommend using a power-law based calculation of administration, based on either body mass, or body mass per body length.

De waarde van FDG PET-CT bij melanoompatiënten met een verhoogde tumormarker S-100B in het serum bij routinecontrole

Aukema TS, Valdés Olmos RA, Bonfrer JMG, Vogel WW, Nieweg OE

Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

Introductie

S-100B is een eiwit dat door melanoomcellen aan het bloed wordt afgegeven en dat als tumormarker wordt gebruikt. Stijging van het S-100B in het serum bij melanoompatiënten wordt geassocieerd met recidivering of metastasering. Het doel van dit onderzoek was het bepalen van de betekenis van een verhoogd S-100B en van de waarde van FDG PET-CT voor het opsporen van klinisch occulte recidieven in deze situatie.

Methoden

S-100B in het serum werd routinematig gecontroleerd na operatie voor regionale metastasen of omdat de patiënt een verhoogd risico had wegens ongunstige primaire tumorfactoren. De onderzoeksperiode betrof augustus 2006 tot maart 2009. Een retrospectieve analyse werd uitgevoerd van alle 46 melanoompatiënten zonder klinische aanwijzingen voor een recidief bij wie het S-100B in het serum verhoogd ($\geq 0.10 \mu\text{g/l}$) was bij routinecontrole. Hypermetabole laesies werden gebiopteerd voor histologische of cytologische bevestiging. Follow-up en andere beeldvorming werden gebruikt indien er geen pathologiebevestiging mogelijk was. De mediane follow-up duur bedroeg een jaar.

Resultaten

De helft van de patiënten met een verhoogd S-100B bleek een recidief te hebben. FDG PET-CT liet hypermetabole laesies zien bij 27 van de 46 patiënten (59%). Bij geen van de patiënten bij wie FDG PET-CT geen afwijkingen toonde kwam later een recidief aan het licht. FDG PET-CT was foutpositief bij vier patiënten. Zes van de 23 patiënten met een juistpositieve scan werden in opzet curatief geopereerd. De overlevingskans van de patiënten met een normale FDG PET-CT was beter dan bij patiënten met een positieve scan ($p = 0.002$).

Conclusie

De positief voorspellende waarde van een verhoogd serum S-100B is 50%. PET-CT was in geen van de gevallen foutnegatief. FDG PET-CT is een nuttig onderzoek om bij patiënten met verhoogde serumwaarde van S-100B een recidief melanoom aan te tonen en te lokaliseren.

Holmium-166 poly(L-melkzuur) microsfeer-radioembolisatie voor de behandeling van niet-reseceerbare levermetastasen: de "HEPAR" studie

Nijssen JFW, Van het Schip AD, Vente MAD, Lam MGEH, Van den Bosch MAAJ, Zonnenberg BA

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Introductie

In het Universitair Medisch Centrum Utrecht zijn poly(L-melkzuur) microsferen ontwikkeld beladen met ^{166}Ho (Holmium-166) ($^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$), beoogd als een radioembolisatie 'microdevice' voor de behandeling van inoperabele levermaligniteiten. Deze $^{166}\text{Ho-PLLA-MS}$ worden middels een catheter, geplaatst in de leverslagader, toegediend. Het grote voordeel van ^{166}Ho is de gamma-emissie welke (kwantitatieve) gammascintigrafie en daarmee dosimetrie

mogelijk maakt. Holmium is tevens een hoogparamagnetisch element en daardoor tevens te visualiseren met MRI. METC-toestemming is inmiddels verleend en een patiëntenstudie zal aanstonds van start gaan.

Methoden

De "HEPAR" studie (Holmium Embolising Particles for Arterial Radiotherapy) is een "first-time-in-man" studie met als primaire eindpunten de veiligheid en het toxiciteitsprofiel van de ^{166}Ho -PLLA-MS. Secundaire eindpunten omvatten de tumorrespons, de biodistributie (gammascintigrafie en MRI), het effect op de conditionele status en op de kwaliteit van leven. Ook zal de biodistributie van een dosis $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -macroaggregaten die tijdens de voorbereidende angiografische procedure worden toegediend worden vergeleken met de verdeling van een veiligheidsdosis ^{166}Ho -PLLA-MS. In deze studie zullen minimaal 15 en maximaal 24 patiënten worden geïncludeerd. Vier cohorten zullen worden behandeld met hoeveelheden radioactiviteit die overeenkomen met gemiddelde geabsorbeerde leverdoses van 20, 40, 60 en 80 Gy. De belangrijkste inclusiecriteria zijn dat de lever het dominantbelaste orgaan is en de levensverwachting minstens 12 weken. De belangrijkste exclusiecriteria hebben betrekking op de leverfunctie.

Conclusie

Om goede expertise te ontwikkelen, zijn we recentelijk gestart met het behandelen van patiënten met een vergelijkbaar commercieel verkrijgbaar preparaat, te weten ^{90}Y trium microsferen. Voor dergelijke microsfeerbehandelingen is een goed getraind multidisciplinair team noodzakelijk.

**EYE
CARE**
FOUNDATION



Eye Care Foundation
is ontstaan uit
Oogzorg Wereldwijd en
Mekong Eye Doctors

Eye Care Foundation
werkt aan het voorkomen
en bestrijden van
oogaandoeningen in
ontwikkelingslanden



giro **5 25 25**
0900-7000 600

www.eyecarefoundation.nl



De effectiviteit van radioguided occult lesion localisation (ROLL) versus draadlokalisatie voor de borstsparende behandeling van het non-palpabele mammacarcinoom, een multicentrum gerandomiseerde klinische studie

coördinatoren

Prof. dr. R. van Hillegersberg (P.I.)
 Prof dr. I.H.M. Borel Rinkes
 Prof. dr. W.P.Th.M. Mali
 Drs. M. Hobbelink
 Drs. S. van Esser

participerende centra

Albert Schweizer ziekenhuis
 Amphia ziekenhuis
 St. Antonius ziekenhuis
 Maasstad ziekenhuis
 Jeroen Bosch ziekenhuis
 UMC Utrecht (coördinerend)

inclusies

In totaal 316 benodigde patienten
 (158 ROLL en 158 Draad)
 Nu 203 randomisaties


Registratie

Clinicaltrials.gov: NCT00539474
 ZonMw prot. nr. 80-82310-98-08004



De ROLL (radioguided occult lesion localisation) trial is een prospectief multicentrum gerandomiseerde klinische studie bij patiënten gediagnosticeerd met een non-palpabel invasief mammacarcinoom. Volgens de huidige standaard worden deze tumoren gelokaliseerd middels een radiologisch, intratumoraal geplaatste draad. Deze draadlokalisatie kent een aantal nadelen. De draadplaatsing wordt als belastend ervaren door de patiënten, de draad kan luxeren en de chirurgische ingreep met behulp van de draad is veelal technisch lastig. De ROLL procedure maakt gebruik van het met technetium gelabeld nanocolloïd dat geïnjecteerd wordt voor de schildwachtklierbiopsie. Een dosis van 120 MBq ^{99m}Tc-nanocolloïd wordt echogeleid danwel stereotactisch intratumoraal gespoten. Vervolgens worden er vroege en late lymphoscintigrafische opnamen gemaakt en zoals gebruikelijk wordt eerst de schildwachtklier verwijderd op geleide van de gammaprobe en/of patent blauw. Daarna wordt eveneens met behulp van de gammaprobe de tumor gelokaliseerd en verwijderd (ROLL). Er zijn aanwijzingen in eerdere studies dat de ROLL procedure vaker tot een radicale excisie leidt en patientvriendelijker is. Goede gerandomiseerde studies ontbreken echter. Daarom worden er in deze studie 316 patiënten gerandomiseerd tussen de ROLL procedure en de draadgeleide procedure. De primaire eindpunten zijn het percentage radicale excisies en het cosmetisch resultaat. Secundair wordt gekeken naar kosten en effectiviteit, kwaliteit van leven en gebruiksgemak voor de nucleair geneeskundige,

de radioloog en de chirurg. Op dit moment zijn alle 6 de participerende centra open voor inclusie en 203 patiënten gerandomiseerd. De verwachting is dat de studie begin 2011 afgerond zal zijn.

Verdere informatie kunt u vinden op de website www.kankeroperatie.nl of u kunt contact opnemen met de onderzoekers zoals hierboven genoemd. 



Deventer Ziekenhuis

Drs. J.M.B. Manders, *Nucleair Geneeskundige*

Drs. F. Celik, *Nucleair Geneeskundige*

K. Hertgers - van Zuuk, *coördinator Nucleaire Geneeskunde*



Heden en verleden

Het is het jaar 1968. Klinisch chemicus C.J. Muller, hoofd klinische chemie van het Sint Jozef Ziekenhuis, legt de basis voor de afdeling Nucleaire Geneeskunde. Samen met internist P. van Noord worden in dat jaar de eerste experimenten met radioactieve stoffen gedaan.

In 1969 wordt een lineaire scanner aangeschaft voor schildklierdiagnostiek. Het Sint Jozef Ziekenhuis is hiermee het tweede, niet-academische ziekenhuis in Nederland met een afdeling Nucleaire Geneeskunde.

Na de pensionering van P. van Noord in 1975 wordt de functie van klinicus in het laboratorium overgenomen door internist H. Hazenberg. Tijdens zijn opleiding en promotie is hij al in aanraking gekomen met Nucleaire Geneeskunde en is daardoor min of meer de logische opvolger van P. van Noord. Om zich verder in het vak te verdiepen, volgt Hazenberg een aanvullende opleiding bij prof. M.G. Woldring, destijds hoofd van de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Groningen.

In 1974, vlak voor de pensionering van P. van Noord wordt de eerste gammacamera aangeschaft, een enkelkopcamera van Siemens. In 1977 wordt een tweede camera van hetzelfde model in gebruik genomen en in 1978 wordt een automatisch onderzoeksbed aangeschaft.

Na het vertrek van Muller wordt in 1991 ziekenhuisapotheker B. Ploeger vergunninghouder. Daarnaast wordt klinisch fysicus A. van 't Riet vaste medewerker van de afdeling.

In 1997 wordt de eerste gammacamera dan eindelijk vervangen. Er komt een dubbelkopcamera van Sopho Medical voor in de plaats, waarmee ook Single Photon Emissie Tomografie (SPECT) beelden vervaardigd kunnen worden. Dit brengt met name de Nucleaire Cardiologie in een kleine stroomversnelling.

Al vanaf 1973 is de afdeling Nucleaire Geneeskunde (toen nog laboratorium voor Nucleaire Geneeskunde genoemd)

gehuisvest in de kelder van het Sint Jozef Ziekenhuis. Destijds ingericht volgens de stand der techniek en geldende voorschriften. In de loop der jaren kan echter niet meer voldaan worden aan veranderende regelgeving en het voortbestaan van het laboratorium komt in gevaar. De fusie van het St. Jozef en het St. Geertruiden in 1980 maakt het er niet eenvoudiger op. De directie stelt vanaf dat moment geen geld meer beschikbaar voor investeringen of renovaties van het St. Jozef. De directie ziet wel wat in het opheffen van de afdeling, echter de medische staf acht de aanwezigheid van Nucleaire Geneeskunde in de Deventer Ziekenhuizen van groot belang vanwege de toen al essentiële rol binnen cardiologische, orthopedische en oncologische diagnostiek en behandeling.

Na jaren van patstelling ziet de directie dan eindelijk toch het licht. Er worden plannen gesmeed om de afdeling te verplaatsen naar de fietsenkelder onder het St. Geertruiden. Beton is hier in ruime mate in alle richtingen aanwezig, dus de afscherming is wel in orde. Ploeger zorgt voor de indeling in het algemeen en het hotlab in het bijzonder. Van 't Riet zorgt voor meer dan adequate ondersteuning op het gebied van stralingsveiligheid en verzorgt de vergunningwijziging. In 2002 is de verhuizing dan een feit.

Rond deze tijd worden de eerste, voorzichtige stapjes in de richting van samenwerking met Radiologie gezet.

K. Hertgers - van Zuuk is de eerste gediplomeerde laborante in de Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) in het Deventer Ziekenhuis (DZ) en de eerste die afwisselend op de afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde werkt. In 2003 wordt gestart met de duale opleiding MBRT en Hertgers - van Zuuk wordt eerst praktijkbegeleidster en in de loop der jaren coördinator Nucleaire Geneeskunde.

Vanaf het begin worden leerlingen in het DZ opgeleid in de beide werkvelden, wat de samenwerking nog meer ten goede

komt. Inmiddels zijn er 7 laboranten gediplomeerd afgeleverd en zijn er 7 die de duale opleiding volgen. Daarnaast herbergen we "snuffelaars" en 20-weekse stagiairs van de voltijdopleiding en lopen er doktersassistenten stage. Eén van de laboranten die er vanaf nagenoeg het begin bij is geweest en de afdeling een gezicht heeft gegeven, is Beppy Waanders. Haar geheugen komt nog regelmatig van pas bij het opsporen van oude gegevens en feitjes. Nog altijd is zij nauw bij de afdeling betrokken, inmiddels als administratieve kracht.

Hazenberg ziet zijn pensioenleeftijd naderen en geeft bij staf en directie aan minder Nucleaire Geneeskunde en meer Gastro-enterologie te willen doen. In 2004 komt J.M.B. Manders naar het Deventer Ziekenhuis. Hazenberg blijft nauw betrokken, maar draagt het stokje eind dat jaar helemaal over. Met de komst van een Nucleair Geneeskundige krijgt de afdeling een boost. Veel onderzoeken worden geoptimaliseerd en nieuwe methoden worden geïntroduceerd. Dit leidt tot een sterke groei van de afdeling, zowel qua aantal verrichtingen als aantal laboranten.

De overgebleven enkelkopcamera is inmiddels zwaar verouderd en mag in 2005 vervangen worden. Er komt een Millenium-Multi Purpose Rectangular camera van General Electric (GE) voor in de plaats. In 2006 moet ook de dubbelkops eraan geloven. Deze wordt vervangen door een Infinia met Hawkeye, ook van GE.

Er wordt gestart met nieuwbouw van het Deventer Ziekenhuis op een nieuwe locatie. Nucleaire Geneeskunde en Radiologie komen naast elkaar te liggen op dezelfde vleugel. Vanuit de kliniek bestaat veel interesse in Positron Emissie Tomografie (PET) en later PET-CT. Gezamenlijk wordt met Radiologie opgetrokken om een PET-CT camera binnen te halen, hetgeen dan ook lukt. Als er in 2008 verhuisd wordt naar de nieuwe locatie, staat het apparaat al op z'n plaats te pronken. De rest van de afdeling is dan nog lang niet klaar, maar dat mag de pret niet drukken. De gammacamera's verhuizen mee. Tevens hebben we op dat moment de beschikking over 2 therapiekamers, die geschikt zijn voor hoge dosis ^{131}I therapieën.



Samenwerken met Radiologie wordt vanzelfsprekender vanwege de komst van de PET-CT. Al snel wordt bij enkele indicaties de PET - low dose CT scan gecombineerd met diagnostische CT na contrast. Alhoewel de verslaglegging gescheiden plaatsvindt, weten Radiologie en Nucleaire Geneeskunde elkaar goed te vinden. De groei in het aantal verrichtingen gaat maar door en in 2009 komt F. Celik naar Deventer. De nadruk ligt nog altijd op Cardiologie, Orthopedie en Oncologie.

Toekomst

Wat valt er nog te wensen in de toekomst als je de beschikking hebt over een gloednieuwe afdeling met een modern camerapark? Genoeg.

Met veel belangstelling worden de ontwikkelingen in het veld gevolgd. Daar waar mogelijk worden onderzoeken verbeterd en worden nieuwe technieken en toepassingen geïmplementeerd. Hierbij wordt, uiteraard, ook sterk gekeken naar de PET-CT diagnostiek.

Om onder andere de workflow, kwaliteit en beschikbaarheid van middelen te optimaliseren, wordt de Lean Six Sigma methode ingezet, waarvoor ziekenhuisbreed medewerkers worden opgeleid. Hertgers - van Zuuk is een van deze medewerkers.

Om bij de tijd te blijven, is opleiden van essentieel belang. Wij blijven dit in de toekomst dan ook zeker doen. Dit geldt niet alleen voor laboranten, maar ook voor arts-assistenten en co-assistenten. De assistenten van aanpalende specialismen zoals Cardiologie en Radiologie krijgen een kijkje in de mysterieuze keuken van de Nucleaire Geneeskunde. Met het uitbreiden van de formatie Nucleair Geneeskundigen komt ook deelname aan en initiëren van wetenschappelijk onderzoek en organiseren van wetenschappelijk bijeenkomsten meer op de voorgrond.

Daarnaast is er het streven naar optimalisatie en uitbreiding van het aantal (poli) klinische radionuclidentherapieën. In verband hiermee is de samenwerking met omliggende ziekenhuizen inmiddels een feit.

De basis voor samenwerking op andere gebieden dan uitsluitend radionuclidentherapieën werd met succes een aantal jaren geleden reeds gelegd met de afdeling Nucleaire Geneeskunde van de Isala klinieken in Zwolle. Hierbij is wederzijds uitwisselen van Nucleair Geneeskundigen geformaliseerd in een buitengewoon lidmaatschap van de medische staf.

In de nabije toekomst houdt de Molybdeen-crisis ons zeker bezig. "Oude" onderzoeken worden van stal gehaald, zoals de welbekende thalliumscintigrafie van het hart. Maar ook wordt naar inzet van andere PET-tracers gekeken als tijdelijke vervanging voor Technetiumgelabelde radiofarmaca. Oud en nieuw samen bieden mogelijkheden om onze afdeling crisisproof te maken.

Cursus Radiofarmacie

**Special Interest Group Nucleaire Geneeskunde en Radiofarmacie van de NVZA
i.s.m. de NVNG 18-19 juni 2009 Son en Breugel / Eindhoven**

Opzet van de cursus

2 daagse cursus met als leerdoel de basiskennis betreffende:

- de radiochemie van ^{99m}Tc
- de farmacodynamiek van veelgebruikte radiofarmaca
- wet- en regelgeving rond de bereiding van radiofarmaca (Good Manufacturing Practice, Good Clinical Practice, Investigational Medicinal Product Dossier)
- bijwerkingen van radiofarmaca
- labeling van bloedcellen
- werking van generatoren, cyclotrons en reactoren

Cursisten

Een dertigtal cursisten waaronder ziekenapothekers (i.o), nucleaire geneeskundigen (i.o) en ik als klinisch fysicus NG i.o.

Inhoud van de cursus

De ochtend begint met een introductie door ziekenhuisapotheker (ZA) Lub-de Hoog Over ^{99m}Tc . Kort worden de werking van een generator, de verschillende componenten van kits ter bereiding van radiofarmaca en de relevante kwaliteitscontroles behandeld. Daarop volgt een wat droger maar zeker niet minder belangrijk verhaal over de regelgeving rondom bouwkundige voorzieningen, door Scheepers, inspecteur Volksgezondheid van de IGZ. Ter afsluiting van de ochtend geeft Van Rij (ZA) een uitgebreide presentatie over de farmacodynamiek en farmacokinetiek van veelgebruikte ^{99m}Tc -gelabelde radiofarmaca, verduidelijkt met normale en afwijkende voorbeeldopnamen.

Na de lunch is de uitdaging om iedereen wakker te houden aan ZA Schimmel met de farmacodynamiek van de overige radiofarmaca. Van de verschillende isotopen wordt de manier van productie en toepassing besproken. Voorbeeldopnamen ontbreken echter in deze presentatie. Sturkenboom (ZA) vervolgt met een presentatie over bloedcellabeling. Van de in-vitro en ex-vitro techniek worden de mogelijkheden en de risico's behandeld. Na deze verhalen over de dagelijkse klinische praktijk is er een presentatie over de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca. De Geneesmiddelenwet, GMP,

GCP en IMPD komen aan de orde, voordat wordt ingegaan op het opzetten van klinisch onderzoek met nog niet geregistreerde radiofarmaca. De middag wordt afgesloten met een klinische presentatie door nucleair geneeskundige Valkema, die zeer uitgebreid ingaat op de therapeutische toepassing van radionucliden.

De volgende dag gaat een geplande presentatie over immunoscintigrafie en radioimmunotherapie helaas niet door, als gevolg van enorme files. Ensing (Covidien) begint de dag met een presentatie over de productie van radiofarmaca. Hierbij komen generatoren, cyclotrons en de reactor in Petten aan de orde. De laatste presentatie is van Boerman (radiochemicus) over de chemie van technetium-verbindingen. Verschillende koppelingsmechanismen voor de labeling van liganden worden behandeld.

's Middags zijn we te gast bij de apotheek van GE Healthcare in Eindhoven. Daar kunnen we onder andere het bereiden van een kitje, het doen van een kwaliteitscontrole en het verrichten van een molybdeendoorbraaktest in de praktijk ervaren.

Mening

Het is een goed georganiseerde cursus met goede sprekers uit verschillende Nederlandse instituten. De cursus geeft een overzicht van de vele verschillende aspecten van de radiofarmacie en is naast een goede opfrisser voor geregistreerde ziekenhuisapothekers zeker ook erg zinvol voor klinisch fysici in opleiding met specialisatie nucleaire geneeskunde.

Meer informatie

www.paofarmacie.nl, vervolgens bij cursusoverzicht zoeken op radiofarmacie.

NVZA 12 accreditatie-uren

Ir. A.N. de Jong, Catharina-ziekenhuis, Eindhoven 



Bureau NVNG

Secretariaat: Locatie B42,
Postbus 8213,
3503 RE Utrecht
Telefoon: (030) 291 99 39

Fax: (030) 291 99 58
Email: info@nvng.nl
Internet: www.nvng.nl

Nieuwe leden

Drs. A.W. Bouma
Werkadres:
Groene Hart Ziekenhuis
Afdeling Apotheek
Bleulandweg 10
2803 HH GOUDA
Telefoon: 0182-505182
E-mail: annemien.bouma@ghz.nl

Drs. A.S.J. Oehlers-Wetzel
Werkadres:
Erasmus MC
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
s Gravedijkwal 230
3015 CE ROTTERDAM
Telefoon: 010-7040704
E-mail: asahi@oehlers.org

Drs. K.J. van Os
Werkadres:
Sint Antonius Ziekenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Koekoekslaan 1
3435 CM NIEUWEGEIN
Telefoon: 030-6099111
E-mail: k.van.os@antoniusziekenhuis.nl

Dr. R.C. Ozsoy
Werkadres:
Academisch Medisch Centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde F2N
Meibergdreef 9
1105 AZ AMSTERDAM
Telefoon: 020-5663572
E-mail: r.c.ozsoy@amc.uva.nl

Drs. M.C. van Rijk
Werkadres:
VU medisch centrum

Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET Research
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM
Telefoon: 020-4444444
E-mail: m.vanriijk@vumc.nl

Dr. A.D. Windhorst
Werkadres:
VU medisch centrum
Afd. Nucl. Gen & PET Research/Lok. Radionucl. Centr.
De Boelelaan 1085c
1081 HV AMSTERDAM
Telefoon: 020-4449707
E-mail: ad.windhorst@vumc.nl

Drs. M. van Leeuwen
Werkadres:
Nij Smellinghe Ziekenhuis Drachten
Afdeling Radiologie
Compagnonsplein 1
9200 DA DRACHTEN
Telefoon: 0512-588888
E-mail: m.leeuwen@nijsmellinghe.nl

Drs. J.A.J. Janssen
Werkadres:
VU medisch centrum
Afdeling Nucleaire Geneeskunde & PET Research
De Boelelaan 1117
1081 HV AMSTERDAM
Telefoon: 020-4444444
E-mail: jim.janssen@vumc.nl

Drs. R.W.J. van Rheenen
Werkadres:
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afd. Nucleaire Geneesk. & Moleculaire Beeldvorming
Hanzeplein 1
9700 CC GRONINGEN

Adreswijzigingen

GE Healthcare Diagnostic Imaging
Nieuw adres:
De We; 19, 3871 MV HOEVELAKEN
Telefoon: 033-2541222

Flex Medical Imaging
R. Migchielsen
Nieuw adres:
Vatternkade 71, 1060 PK AMSTERDAM

Dr. G.J. Ensing
Nieuw werkadres:
Biomedica Life Sciences SA
Verdiestraat 44, 1818 JE ALKMAAR
Telefoon: 06-53606859
E-mail: ensing.sindram@chello.nl

Dr. P.J. Hagen
Nieuw werkadres:
Diaconessenhuis
Afdeling Nucleaire Geneeskunde
Bosboomstraat 1, 3582 KE UTRECHT
Telefoon: 030-2566942
E-mail: nhagen@diakhuis.nl

Ir. C.H.L. Peters
Nieuw werkadres:
Jeroen Bosch Ziekenhuis
Cluster Medische Technologie
Postbus 90153, 5200 ME 'S-HERTOGENBOSCH
Telefoon: 073-6992079
E-Mail: c.peters@jzb.nl

Drs. W. van der Bruggen
Werkadres:
Slingeland Ziekenhuis
Kruisbergseweg 25, 7009 BL DOETINCHEM
Telefoon: 0314-329510
E-mail: w.van.der.bruggen@slingeland.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@nvmbnr.nl
Internet: www.nvmbnr.nl

Hoofdbestuur

Dagelijks Bestuur
Voorzitter: Fred Felderhof,
Penningmeester: Wim Dankkaart
Secretaris: Hendrik Harders

Overige bestuursleden

Herma Hemelt-Vaanholt (echografie),
Cocky Heemskerk (radiologie), Guus
Veenendaal (radiotherapie), Suzanne

Lansbergen (nucleaire geneeskunde),
Peter Kappert (MRI), Jo Duvivier
(kwaliteit), Dirk Zweers (straling)

Verenigingsfunctionarissen

Govert Bos, Eveline Geers,
Sija Geers-van Gemeren,
Mia van Hoeven, Ilse Lingg,
Meiske van der Ploeg, Linda van Ree,
Marloes Zeeman

Nascholing

Thema: hersenen 8 april en 21 september.
Locatie Jaarbeurs Utrecht

Thema: productie radionuclide 7 oktober.
Locatie Jaarbeurs Utrecht

NVMBR 60 jaar; Jubileumcongres 27 en 28
mei inclusief sessie nucleaire geneeskunde.
Locatie MECC Maastricht

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, maart 2010

Uitgever



KLOOSTERHOF
ACQUISITIE SERVICES - UITGEVERIJ

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
L.deGeus-Oei@nuclmed.umcn.nl

Redactie

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. V.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. Valdés Olmos

Bureau redactie

Yvonne van Pol-Houben
T 0475 60 09 44
E nucleaire@kloosterhof.nl

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij
Sandra Geraedts
T 0475 59 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 32

Nummer 1 26 maart 2010
Nummer 2 25 juni 2010
Nummer 3 24 september 2010
Nummer 4 22 december 2010

Aanleveren kopij, jaargang 32

Nummer 2 1 april 2010
Nummer 3 1 juli 2010
Nummer 4 1 oktober 2010

Aanleveren kopij, jaargang 33

Nummer 1 1 januari 2011

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

NVNG Voorjaarsbijeenkomst

23 April, 2010. Deventer, The Netherlands. www.nvng.nl

The 9th International Congress of Nuclear Oncology

25 – 29 April, 2010. Antalya, Turkey. www.nuclearoncology2010.org

BNMS Annual Spring Conference & Scientific Exhibition

26 – 28 April, 2010. Harrogate, Great Britain. www.bnms.org.uk

Therapy-Dosimetry Course

29 – 30 April, 2010. Vienna, Austria. www.eanm.org

Clinical PET/CT Course, advanced

6 – 8 May, 2010. Vienna, Austria. www.eanm.org

XIV. International Symposium on Radionuclides in Nephrourology

11 – 14 May, 2010. Mikulov, Czech Republic. www.iscorn2010.cz

Refereeravond Nucleaire geneeskunde OOR-regio Noord-Oost

19 May, 2010. Deventer, The Netherlands. www.dz.nl

5th European Molecular Imaging Meeting

26 – 29 May, 2010. Warsaw, Poland. www.esmi2010.eu

Cursus 18F chemie

27 – 28 May, 2010. Amsterdam, The Netherlands.
<http://www.nkrv.nl/2009/11/cursus-18f-chemie/#more-99>

ESGAR 2010

1 – 4 June, 2010. Dresden, Germany. www.esgar.org

Symposium over ontwikkelingen in de oncologische zorg

3 June, 2010. Amsterdam, The Netherlands. www.nki.nl/symposium3juni2010

SNM 57th Annual Meeting

5 – 9 June, 2010. Salt Lake City, USA. www.snm.org

Technologist PET/CT Course, advanced

12 – 13 June, 2010. Vienna, Austria. www.eanm.org

Clinical PET/CT Course, basic

19 – 20 June, 2010. Vienna, Austria (in German) www.eanm.org

PAO cursus Radiofarmacie voor aios nucleaire geneeskunde en ziekenhuisapothekers

24 - 25 June, 2010. Son, The Netherlands. www.paofarmacie.nl

Technologist PET/CT, basic

26 – 27 June, 2010. Vienna, Austria (in German) www.eanm.org

Clinical PET/CT Course, basic

4 – 5 September, 2010. 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

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



QUADRAMET®

Samarium [¹⁵³Sm] Lexidronam injection
METASTATIC BONE PAIN

distributed by IBA

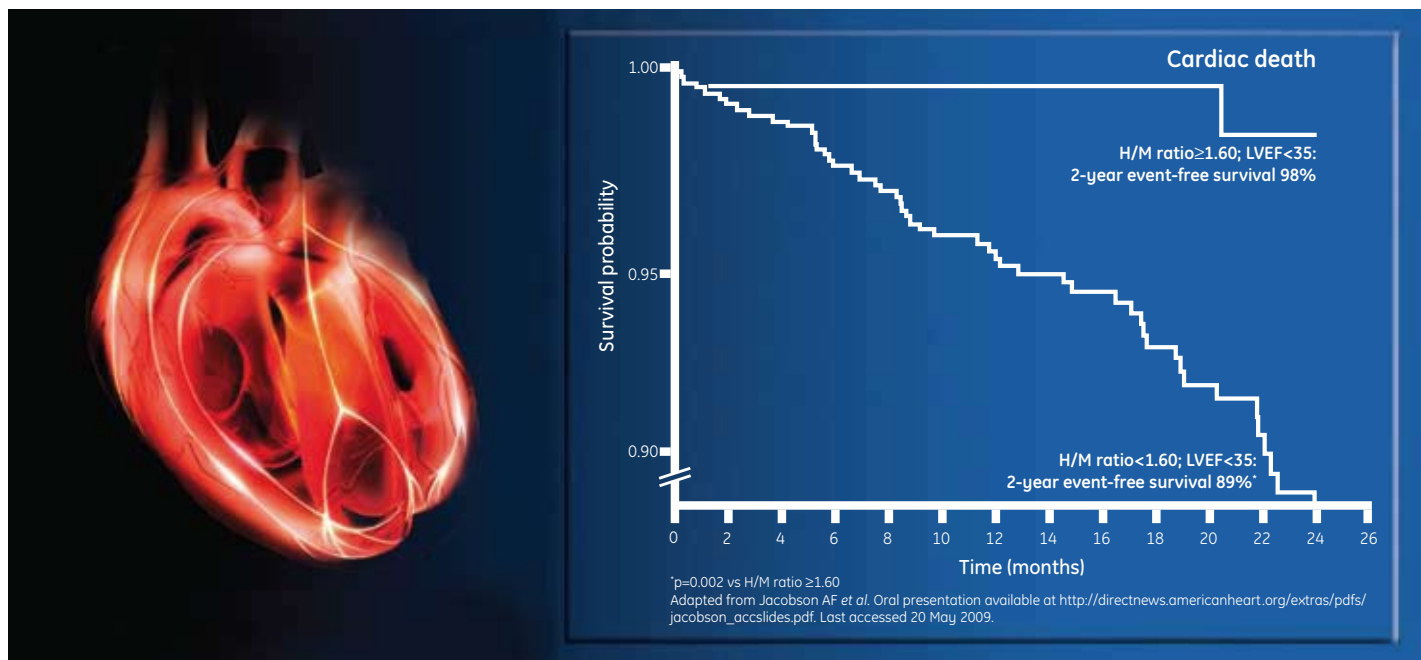
www.cisbio.com
www.iba-worldwide.com



Changing Heart Failure Risk Assessment

AdreView is a powerful diagnostic imaging agent providing an additional insight into heart failure:¹

- Assesses cardiac sympathetic innervation
- May predict heart failure progression, arrhythmias and cardiac death
- May provide additional prognostic information over LVEF
- May help patients' risk-stratification and clinicians' management decisions



Heart/Mediastinum ratio: Ratio of total heart uptake of AdreView measured as radioactive counts per imaging pixel, to the same measurement in a region without specific uptake of AdreView, i.e. the upper mediastinum.

1. Jacobson AF et al. Oral presentation available at http://directnews.americanheart.org/extras/pdfs/jacobson_acclides.pdf. Last accessed 20 May 2009.



GE imagination at work

AdreView™
Iobenguane I 123 Injection

PRESCRIBING INFORMATION AdreView, 74 MBq/ml solution for injection Please refer to full national Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Indications and approvals may vary in different countries. Further information available on request. **PRESENTATION** Vials containing 74 MBq/ml Iobenguane (¹²³I) at calibration date and hour. Available pack size: 37 to 740 MBq. **DIAGNOSTIC INDICATIONS**

- Diagnostic scintigraphic localisation of tumours originating in tissue that embryologically stems from the neural crest. These are pheochromocytomas, paragangliomas, chemodectomas and ganglioneuromas.
- Detection, staging and follow-up on therapy of neuroblastomas.
- Evaluation of the uptake of Iobenguane. The sensitivity to diagnostic visualisation is different for the listed pathological entities. Pheochromocytomas and neuroblastomas are sensitive in approx. 90% of patients, carcinoids in 70% and medullary carcinoma of the thyroid (MCT) in only 35%.

• Functional studies of the adrenal medulla (hyperplasia) and the myocardium (sympathetic innervation). **DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** For adults the recommended dosage is 80-200 MBq, higher activities may be justifiable. Children under 6 months: 4 MBq per kg body weight (max. 40 MBq), the product must not be given to premature babies or neonates. Children between 6 months and 2 years: 4 MBq per kg body weight (min. 40 MBq). Children over 2 years: a fraction of the adult dosage should be chosen, dependent on body weight (see SPC for scheme). No special dosage scheme required for elderly patients. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Must not be given to premature babies or neonates.

WARNINGS AND PRECAUTIONS This medicinal product contains benzyl alcohol. Benzyl alcohol may cause toxic reactions and anaphylactoid reactions in infants and children up to 3 years old. Administer dose intravenously over several minutes. Monitor the patient constantly during administration as, in theory, Iobenguane uptake in the chromaffin granules may induce a hypertensive crisis due to noradrenaline secretion. Image 24 and 48 hours after administration. Drugs known or expected to

reduce the Iobenguane(¹²³I) uptake should be stopped before treatment (usually 4 biological half-lives). Thyroid blockade is started 24-48 hours before the Iobenguane(¹²³I) is administered and continued for at least 3 days. Blockade by potassium perchlorate is achieved by administration of approx. 400 mg/day. Blockade by potassium iodide, potassium iodate or Lugol solution must be performed with an equivalent of 100 mg of iodine/day. Radiopharmaceuticals should only be used by qualified personnel with appropriate government authorisation and should be prepared using aseptic and radiological safety requirements. **INTERACTIONS** Decreased uptake was observed under therapeutic regimens involving the administration of reserpine, labetalol, calcium-channel blockers (diltiazem, nifedipine, verapamil), tricyclic antidepressives (amitriptyline, imipramine and derivatives), sympathomimetic agents (present in nasal decongestants, such as phenylephrine, ephedrine or phenylpropranolamine), cocaine and phenothiazine. These drugs should be stopped before administration of Iobenguane (¹²³I) (usually for four biological half-lives to allow complete washout). Nifedipine (a Ca-channel blocker) is reported to prolong retention of Iobenguane. **PREGNANCY AND LACTATION** Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation doses to the foetus. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. Only imperative investigations should be carried out during pregnancy, when likely benefit exceeds the risks incurred by mother and foetus. If administration to a breast feeding woman is necessary, breast-feeding should be interrupted for three days and the expressed feeds discarded. Breast-feeding can be restarted when the level in the milk will not result in a radiation dose to a child greater than 1 mSv. **UNDESIRABLE EFFECTS** In rare cases the following undesirable effects have occurred: blishes, urticaria, nausea, cold chills and other symptoms of anaphylactoid reactions. When the drug is administered too fast palpitations, dyspnoea, heat sensations, transient hypertension and abdominal cramps may occur during or immediately after administration. Within one hour these

symptoms disappear. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. For diagnostic nuclear medicine investigations the current evidence suggests that these adverse effects will occur with low frequency because of the low radiation doses incurred. **DOSIMETRY** The effective dose equivalent resulting from an administered activity amount of 200 MBq is 2.6 mSv in adults. **OVERDOSE** The effect of an overdose of Iobenguane is due to the release of adrenaline. This effect is of short duration and requires supportive measures aimed at lowering the blood pressure. Maintain a high urine flow to reduce the influence of radiation. **INSTRUCTIONS FOR USE** Swab stopper with suitable disinfectant before removal of dose, then store at 2-8°C, use within one working day **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** GE Healthcare Limited, Little Chalfont, UK. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Subject to medical prescription (POM). **UK MARKETING AUTHORISATION NUMBER** PL 00221/ 0140. **DATE OF REVISION OF TEXT** 31 March 2009.

Adverse events should be reported. Reporting forms and information can be found at www.yellowcard.gov.uk. Adverse events should also be reported to GE Healthcare.

GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire, England HP7 9NA www.gehealthcare.com

© 2009 General Electric Company - All rights reserved. GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company.

AdreView is a trademark of GE Healthcare Limited.

06-2009 JB373/OS UK