

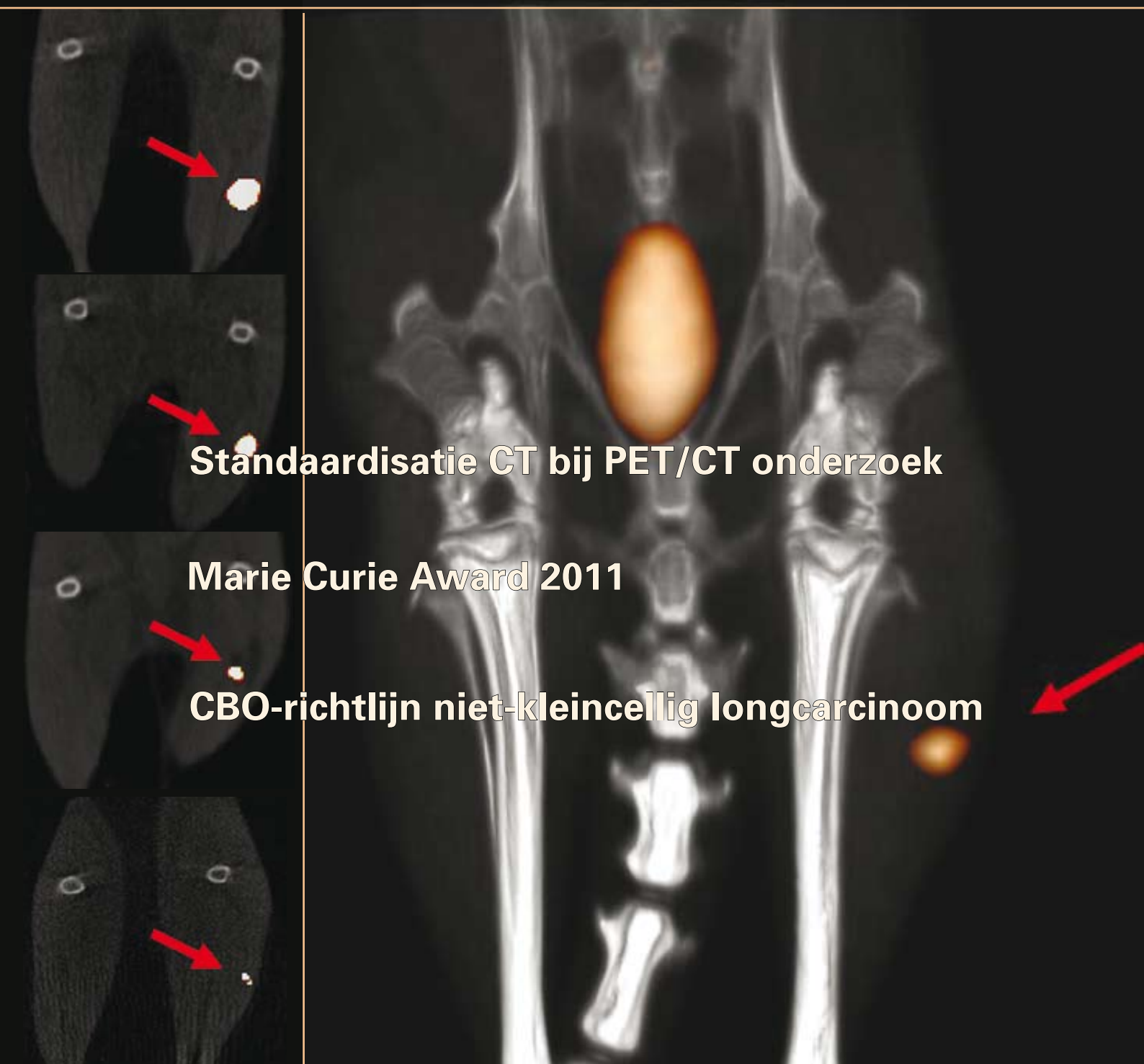
34e jaargang 2012 nummer 1 issn 1381 - 4842

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



Standaardisatie CT bij PET/CT onderzoek

Marie Curie Award 2011

CBO-richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom

1871

The search for element 43

From the 1860's early forms of the periodic table, proposed by **Dmitri Mendeleev**, contained a gap between molybdenum (element 42) and ruthenium (element 44).

In 1871, Mendeleev predicted that this missing element would occupy the empty place below manganese and therefore be chemically similar to manganese. He gave it the provisional name of ekamanganese (with the symbol: Em). 'Eka' comes from the Sanskrit word for 'one', because it was one place down from the known element manganese.

Mendeleev also predicted many of the element's properties before it was discovered.

We are generators



PAST > PRESENT > FUTURE

Generations of reliable supply.

For nearly fifty years we have been involved with the pioneering, discovery, realisation and development of the world's market leading technetium generators.

We produced the first generator in 1966 and nearly half a century later are still innovating and investing to ensure a continuous supply for future generations.

Covidien. We are generators.

Visit us at www.covidien.com or call your local Covidien representative for more information.



COVIDIEN

positive results for life™

BESCHOUWING

Aanbevelingen: Standaardisatie van aanvraag, uitvoering en verslaglegging van CT beeldvorming in het kader van FDG-PET/ CT onderzoeken bij patiënten met een maligne lymfoom

Dr. R.A.J. Nievelstein 832

CBO-RICHTLIJN

De vernieuwde CBO richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom; aspecten voor de Nucleaire Geneeskunde

Prof. dr. P.L. Jager 841

BIJZONDERE CASUS

Response to CHOP treatment in a case of unexpected detection of papillary thyroid carcinoma.

Drs. R.E.L. Hezemans 844

CASE REPORT E-LEARNING WEBSITE

Clinical significance of regional ¹⁸F-FDG myocardial uptake

Drs. F. Celik 846

PROEFSCHRIFT

Quantification and tumour delineation in PET

Dr. P. Cheebsumon 850

KLINISCHE TRIAL

Overzicht van HOVON trials bij agressief B-cellymfoom waarbij evaluatie met PET/CT en/of consolidatie met radio-immunotherapie (Zevalin®): HOVON 84 en HOVON 85 studie

852

Recidief gedifferentieerd schildklier-carcinoom: richting gepersonaliseerde behandeling gebaseerd op functionele tumorkarakteristieken met PET (THYROPET Studie)

855

ABSTRACTS 860

MARIE CURIE AWARD 866

WINNAAR VAN DE WOLDRING PRIJS 2011 867

DIENST IN DE KIJKER
Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede 868

IN MEMORIAM
Paula van Isselt-Boeijen 870

CURSUSEVALUATIE 871

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 874

Standaardisatie binnen de nucleaire geneeskunde

Is standaardisatie belangrijk bij beeldvormend onderzoek? In deze uitgave van ons Tijdschrift geeft collega Nievelstein (namens de HOVON imaging werkgroep) hierop antwoord. Hij gaat uitvoerig in op de noodzaak voor standaardisatie van aanvraag, uitvoering en verslaglegging van CT beeldvorming in het kader van ¹⁸F-FDG PET/CT onderzoek bij patiënten met een maligne lymfoom. Op een heldere wijze, en gebruikmakend van overzichtelijke tabellen, wordt uiteengezet welke informatie idealiter op een aanvraag zou moeten staan. Tevens hoe in deze situatie het CT protocol eruit zou moeten zien, en hoe de CT beelden beoordeeld en verslagen zouden moeten worden. Deze aanbevelingen zijn een logisch vervolg op de succesvolle ontwikkeling en implementatie van standaardisatie van de patiëntenvoorbereiding en uitvoering van ¹⁸F-FDG PET onderzoek bij patiënten met een maligne lymfoom (NEDPAS richtlijn).

Het jaarlijkse congres van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) vond vorig jaar plaats in Birmingham. De prestigieuze Marie Curie Award werd daar uitgereikt aan collega Andralojc voor uitmuntend onderzoek dat zij uitvoerde in het Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen. Bij type-1 diabetes mellitus is er een ernstig verlies van insuline producerende bètacellen in de alvleesklier, welke zich bevinden in de eilandjes van Langerhans. Transplantatie van de eilandjes van Langerhans is een veelbelovende ontwikkeling bij de behandeling van diabetes. In deze bijdrage beschrijft Andralojc hoe zij in ratten getransplanteerde bètacellen succesvol kon aantonen door gebruik te maken van SPECT/CT, en een radiofarmacon dat bindt aan de zogenaamde GLP-1 receptor. Deze receptor komt sterk verhoogd tot expressie in bètacellen. Vanaf 1990 is de Marie Curie Award 22 maal uitgereikt, waarbij het uitzonderlijk is dat deze prijs in die periode vijfmaal naar Nederlands onderzoek is gegaan (Nijmegen won dezelfde prijs al éénmaal eerder, tweemaal is de prijs naar het Academisch Medisch Centrum gegaan, en éénmaal naar het Universitair Medisch Centrum Groningen). Dit geeft aan dat het Nucleair Geneeskundig onderzoek, uitgevoerd door Nederlandse groepen, internationaal goed op de kaart staat.

Recent bereikte ons het bericht dat Paula van Isselt-Boeijen op 19 februari 2012 is overleden. Zij was jarenlang zeer actief in de redactie van ons Tijdschrift. Namens de redactie wensen wij Hans van Isselt heel veel sterkte toe in deze moeilijke tijd.

Jan Booij

Hoofdredacteur



Voorplaat: SPECT/CT opnames waarbij een intramusculair transplantaat van eilandjes van Langerhans zichtbaar is in de linker achterpoot van een rat.

Aanbevelingen: Standaardisatie van aanvraag, uitvoering en verslaglegging van CT beeldvorming in het kader van FDG-PET/CT onderzoeken bij patiënten met een maligne lymfoom

Dr. R.A.J. Nievelstein¹, Dr. C. Schaefer-Prokop², Drs. B.G.F. Heggelman², Prof. dr. R. Boellaard³, Dr. P.J. Lugtenburg⁴, Dr. J.M. Zijlstra⁵

Namens de Imaging werkgroep van de HOVON.

¹ Afdeling Radiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht

² Afdeling Radiologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

³ Afdeling Nucleaire Geneeskunde en PET Research, VU Medisch Centrum, Amsterdam

⁴ Afdeling Hematologie, ErasmusMC/Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

⁵ Afdeling Hematologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Terminologie

FDG-PET	¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie
CT	Computertomografie
CT-AC	(Lage dosis) CT voor attenuatie- en scattercorrectie van de PET, en voor de anatomische lokalisatie van de PET positieve laesies
Diagnostische CT	CT met diagnostische beeldkwaliteit, dat wil zeggen met intraveneus contrastmiddel en (in geval van het abdomen) orale contrastvoorbereiding
HU	Hounsfield units, of maat voor de dichtheid van een structuur/weefsel
FBP	"Filtered Back Projection" algoritme, klassiek algoritme voor de reconstructie van CT beelden uit de verkregen ruwe data
SIR	"Statistical Iterative Reconstruction", nieuwe CT reconstructietechniek van beelden uit ruwe data gebaseerd op meer complexe aannames van scanner geometrie en ruis statistieken met als belangrijkste doel een verdere reductie van kwantumruis zonder verlies van spatiële en contrast resolutie. Afhankelijk van de fabrikant wordt deze techniek toegepast in het beeld domein (na FBP algoritme, iteratieve ruis reductie), in het projectie/ruwe data domein (ware iteratieve reconstructie), of gecombineerd

OSEM

Ordered subset expectation maximization (iteratieve reconstructie methode voor PET)

Introductie

In Nederland worden jaarlijks 3000 nieuwe patiënten met een maligne lymfoom gediagnosticeerd, waarvan 14-15/100.000 een non-Hodgkin lymfoom hebben en 2-3/100.000 een Hodgkin lymfoom. Deze getallen tonen de afgelopen decennia een gestage groei. Dankzij nieuwe therapeutische mogelijkheden is de prognose voor patiënten met een maligne lymfoom tegenwoordig significant beter voor de meeste histologische subtypen zoals het Hodgkin lymfoom en de agressieve non-Hodgkin lymfomen. De prognose van de indolente non-Hodgkin lymfomen, welke met de huidige standaardbehandelingen niet te genezen zijn, is eveneens sterk verbeterd door de introductie van chemo-immunotherapie. Het klinisch beloop wordt gekenmerkt door frequente recidieven en remissies na hernieuwde behandeling. Hierdoor is niet alleen het totale aantal lymfoompatiënten in de laatste jaren toegenomen, maar ook het aantal lymfoompatiënten dat voor herhaalde medische (en beeldvormende) evaluatie komt. De introductie van fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie (FDG- PET) als een functionele indicator voor de aanwezigheid van actief tumor weefsel en als monitor van succesvolle dan wel falende therapie heeft tot een vooruitgang in de therapie monitoring van lymfoompatiënten geleid. Terwijl CT het onderzoek van keuze blijft voor de morfologische analyse, vormt de metabole informatie van PET essentiële informatie

voor de behandelstrategie van de individuele patiënt. PET en CT zijn complementaire technieken geworden in de diagnostiek en responseevaluatie van het maligne lymfoom. Dit heeft geresulteerd in de integratie van de PET/CT systemen in de oncologische beeldvorming. Beeldvormende technieken vormen een onmisbaar onderdeel van de initiële stagering, therapie monitoring en follow up van patiënten met een maligne lymfoom, naast klinisch, laboratorium en hematologisch onderzoek. Het interdisciplinaire karakter van de diagnostiek en gebruikte beeldvormende technieken (echografie, CT, MRI en PET of PET/CT) en het vergelijken van meerdere scans van een patiënt maakt optimalisatie en standaardisatie van de acquisitietechniek en verslaglegging noodzakelijk. Tot voor kort was de classificatie van het ziektestadium en de bepaling van regressie/progressie van ziekte voornamelijk gebaseerd op het bepalen van de doorsneden van target laesies. Terwijl de visuele evaluatie van PET/CT onderzoeken inmiddels al een onmisbaar onderdeel van de respons monitoring van lymfoompatiënten vormt, is de aanvullende waarde van de kwantificering van FDG opname door middel van de “standardized uptake value” (SUV) onderwerp van veel wetenschappelijk onderzoek. Gelet op de eerste resultaten is het zeer aannemelijk dat deze kwantificeringstechniek een steeds grotere rol zal gaan spelen in de bepaling van vroege therapie respons en prognose. Echter, elke vorm van kwantificering van morfologische en/of functionele parameters is onlosmakelijk verbonden met standaardisatie van een procedure om de verkregen data reproduceerbaar, beoordelaaronafhankelijk en vergelijkbaar te maken. Deze ontwikkelingen in standaardisatie en optimalisatie van diagnostiek binnen de oncologie worden mede ingegeven door het toenemende aantal multicenter trials met als doel de krachten te bundelen en de behandeling van patiënten verder te optimaliseren.

Interdisciplinaire Imaging werkgroep van de HOVON

Gezien het belang van de zojuist beschreven ontwikkelingen is binnen de HOVON (Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) een Imaging werkgroep opgericht waarin nucleair geneeskundigen, radiologen, klinisch fysici en hematologen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen in Nederland zitting hebben. Het doel van deze werkgroep is, naast een adviserende rol bij het opzetten van multicenter trials, het opstellen van aanbevelingen ten behoeve van standaardisatie voor de beeldvormende diagnostiek bij hematologische maligniteiten.

In aanvulling op al gepubliceerde richtlijnen voor kwantitatieve tumor PET beeldvorming (1,2) heeft de werkgroep zich het afgelopen jaar bezig gehouden met het opstellen van aanbevelingen voor de standaardisatie van de acquisitie van CT, als onderdeel van PET/CT beeldvorming, bij patiënten met een maligne lymfoom. Het doel van deze aanbeveling is om de kwaliteit van multicenter onderzoek te optimaliseren door het minimaliseren van de verschillen in aanvraag, acquisitie

en verslaggeving. Uiteraard geldt hierbij als randvoorwaarde dat de aanbeveling moet voldoen aan (internationale) kwaliteitseisen en dat de stralingsbelasting van de patiënt geminimaliseerd moet worden. In de navolgende tekst zullen de overwegingen en belangrijkste aandachtspunten besproken worden die tot deze standaardisatie hebben geleid. Beeldvorming bij kinderen is expliciet niet meegenomen in deze aanbeveling aangezien de diagnostiek en behandeling daarvan onderdeel is van een andere organisatie (Stichting Kinderoncologie Nederland, SKION).

Huidige status van de beeldacquisitie in Nederland

Om de beschikbaarheid en status van acquisitietechniek van PET/CT onderzoeken in Nederland vast te stellen, heeft de HOVON Imaging werkgroep eind 2008 een enquête rondgestuurd naar alle ziekenhuizen in Nederland met PET/CT systemen op dat moment. Deze enquête was uitsluitend gericht op het in kaart brengen van de volgende aspecten van onderzoekstechniek bij stagering van het maligne lymfoom: orale en intraveneuze contrasttoediening, stralingsdosis, ademhalingsinstructies en scanbereik. Onderwerpen als de PET scan acquisitie en organisatie rond verslaglegging van deze hybride onderzoeken zijn niet meegenomen. Wel is uitdrukkelijk gevraagd de enquête door zowel de nucleair geneeskundige als de radioloog te laten invullen. Het doel van deze enquête was primair om een indruk te krijgen van (a) de aspecten van de beeldvormende techniek die al uniform zijn en geen verdere harmonisatie behoeven en (b) de aspecten die verschillen tussen de diverse ziekenhuizen met gevolgen voor de beeldkwaliteit en ziekte kwantificering en dus verdere harmonisatie behoeven. De enquête leverde een respons op vanuit zeventien centra (vier academische en dertien perifere ziekenhuizen). Aangezien de enquête al eind 2008 werd afgenomen kunnen de getallen in de navolgende samenvatting inmiddels gewijzigd zijn door de recente installatie van PET/CT scanners in Nederland.

Het merendeel van de PET/CT scanners in Nederland betrof tenminste 16-slice MDCT-scanners; slechts eenmaal werd een 2-slice systeem vermeld. Dat betekent dat alle scanners de mogelijkheid hebben om een isotrope dataset te genereren voor het scanbereik van hals-thorax-abdomen met de mogelijkheid van multiplanaire reconstructies in sagittale en coronale richting. In 80% van de ziekenhuizen werd indien mogelijk een dosis modulatie techniek (zoals geleverd door de meeste fabrikanten) toegepast. Echter, verdere adaptatie van de stralingsdosis aan het gewicht van de patiënt door aanpassing van kV en mAs werd slechts in 40% standaard toegepast, in 20% soms en nooit in de overige 40% van de ziekenhuizen.

Het scanbereik varieerde van vertex of basis van de schedel tot liesregio of halverwege bovenbeen. Er was geen voorkeur voor een caudo-craniale of cranio-caudale scanrichting. In de meeste ziekenhuizen (75%) ademde de patiënt rustig door

tijdens de acquisitie van de lage dosis CT voor attenuatiecorrectie (CT-AC).

Uit de enquête bleek dat het beleid rondom orale contrast-toediening enigszins varieerde tussen de verschillende ziekenhuizen. Het merendeel van de ziekenhuizen (83%) gebruikte geen oraal contrast. Eén ziekenhuis gebruikte alleen negatief oraal contrast en twee een positief oraal contrast voor zowel de lage dosis CT-AC als (indien geïndiceerd) de diagnostische CT. Daarnaast werd in een aantal ziekenhuizen alleen positief oraal contrast gebruikt indien een diagnostische CT geïndiceerd was. De vraag of de radioloog bereid was alleen negatief oraal contrast te gebruiken om verstoring van de kwantificering van de PET te voorkomen, werd door 50% beantwoord als onzeker en door 12% als onwenselijk.

De applicatie van intraveneus contrastmiddel bleek vrij uniform te worden uitgevoerd in alle geëncquêteerde ziekenhuizen met, afhankelijk van het gewicht, een volume van 70-120 ml, een jodiumconcentratie van 300 mg/J/ml en een flow van 2-3 ml/sec. De meeste ziekenhuizen gebruikten daarbij ook een NaCl flush na afloop van de contrastbolus.

Bijzondere eisen aan de CT acquisitie in verband met PET kwantificatie

Tijdens een PET/CT studie worden er een of meerdere CT scans gemaakt. Deze CT scans kunnen om twee redenen gemaakt worden:

1. voor attenuatie (en scatter) correctie en lokalisatie van de op de PET zichtbare laesies (zgn. lage dosis CT of CT-AC), of
2. ten behoeve van diagnostiek (zgn. diagnostische CT).

Een CT die gemaakt wordt voor attenuatie (en scatter) correctie, de CT-AC, moet aan een aantal eisen voldoen om een goede attenuatie correctie van het PET emissie beeld te geven. Deze correcties van de PET emissie scans zijn namelijk essentieel om uit de PET beelden kwantitatieve gegevens (SUV=standardized uptake value) te kunnen halen. De kwantitatieve kwaliteit van de PET scans kan negatief beïnvloed worden door een aantal factoren in een CT scan welke dus vermeden moeten worden (3). Deze factoren zijn (kort samengevat):

1. Aanwezigheid van contrastmiddel (oraal en IV)

De aanwezigheid van contrast middel (oraal en IV) zodanig dat een aanzienlijke verhoging van Hounsfield units (HU) in het CT beeld aanwezig is, kan leiden tot een overcorrectie van de attenuatie en dus een opwaartse bias in de kwantificatie van het PET beeld. Diverse studies hebben een deviatie aangetoond van de SUV waarden van lever en milt tot 11% en van de tumor tot 13% indien de diagnostische CT met intraveneuze toediening van contrastmiddel ook werd gebruikt voor attenuatie correctie (4-7). Deze effecten van IV contrast op de attenuatie zijn niet zonder meer te

corrigeren en de toediening hiervan moet dus vermeden worden indien attenuatiecorrectie gewenst is. Ook hoge concentraties van oraal toegediend intraluminaal barium- of jodiumhoudend contrast kunnen de attenuatiecorrectie van de PET beelden verstoren met als gevolg een overschatting van de FDG accumulatie ter plaatse. Het effect van oraal contrast kan echter geminimaliseerd worden (of zelfs afwezig zijn) door gebruik te maken van negatief oraal contrast of verdund oraal contrast. Na toediening van een (verdund) positief oraal contrastmiddel wordt in de literatuur een maximale verschuiving van de SUV beschreven van 4%, maar alleen indien de laesie dicht tegen of in de darmwand gelegen is. Deze verstoring van de kwantificering kan over het algemeen verholpen worden als een negatief oraal contrastmiddel wordt gebruikt.

2. Truncatie

Truncatie van het CT beeld, doordat delen van de patiënt zich buiten het gezichtsveld van de CT bevinden, geeft aanleiding tot een onjuiste attenuatiecorrectie van het gehele axiale vlak waarin truncatie heeft plaatsgevonden, en moet dus voorkomen worden. Het is echter onbekend of zogenaamde truncatiecorrecties voldoende nauwkeurig zijn om in het gehele axiale vlak de onnauwkeurigheden van de attenuatiecorrectie ongedaan te maken.

3. Beam hardening

Beam hardening (bijvoorbeeld door positionering van de armen langs het lichaam) leidt tot een verlaging van de HU en daardoor een incorrecte verlaagde attenuatie correctie van het PET beeld. Hierdoor ontstaat een neerwaartse bias in PET kwantificatie in die axiale slices waarin beam hardening is opgetreden.

4. Positioneringsverschil tussen CT en PET beelden

Elke vorm van discrepantie in positie tussen CT en PET beelden zal leiden tot een onjuiste attenuatiecorrectie. Daarom is het van groot belang de patiënt zoveel mogelijk hetzelfde te positioneren tijdens de CT-AC en daarop volgende PET acquisitie. Verder kan er een verschil in diafragma positie optreden tussen de PET beelden (meestal verkregen tijdens tientallen ademhalingscycli) en CT beelden (snelle acquisitie en dus meer een "snapshot" van de patiënt). Doorgaans wordt aanbevolen om de patiënt tijdens de acquisitie van een CT-AC rustig te laten doorademen (geen ademhalingsinstructies). Diepe inspiratie CT-AC kan namelijk aanleiding geven tot ernstige beeldartefacten in het voor attenuatie gecorrigeerde PET beeld.

5. Metalen implantaten

Metalen implantaten zoals heupprothesen en pacemakers, leiden tot artefacten (sterk verhoogde HU

en streepartefacten) in het CT beeld. Indien deze CT beelden worden gebruikt voor attenuatiecorrectie zal vooral ter plekke van het implantaat een verhoogde SUV in het attenuatie gecorrigeerde PET beeld te zien zijn. Bij de beoordeling van een PET studie is het dus noodzakelijk om naast het attenuatie gecorrigeerde beeld ook de (low dose) CT en het niet attenuatie gecorrigeerde beeld voorhanden te hebben en te bekijken. Verhoogde FDG opname ter plekke van een metalen implantaat en alleen zichtbaar op het attenuatie gecorrigeerde PET beeld moet worden toegekend aan een artefact ten gevolge van de aanwezigheid van het metalen implantaat.

Aanbevelingen voor de CT acquisitie in het kader van de PET/CT en PET kwantificatie

In de navolgende tekst worden de aanbevelingen voor de CT acquisitie samengevat, voor zowel de lage dosis CT voor attenuatie (en scatter) correctie en anatomische correlatie van de PET (CT-AC) als de diagnostische CT acquisitie. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de recente literatuur, klinische praktijk zoals weergegeven in de enquête en discussies in de HOVON Imaging werkgroep.

Positionering en instructie van de patiënt

De patiënt dient in het geval van "whole-body" scan bij voorkeur met de armen omhoog gepositioneerd te worden om beam-hardening artefacten en artefacten tengevolge van de beperking van het "field-of-view" (FOV) te voorkomen. Indien de patiënt dit niet kan volhouden kunnen de armen eventueel langs het lichaam gepositioneerd worden met beide handen gekruist op de buik ter hoogte van de navel, zo nodig ondersteund door een sluitlaken. Ook bij een (eventueel aparte) hoofd-halsstudie (waarbij de thorax niet wordt meegenomen in het scantraject) moeten de armen langs het lichaam geplaatst worden (tijdens zowel CT als PET scan).

In alle gevallen geldt dat de patiënt in zijn geheel binnen het FOV van de CT-AC gelegen moet zijn en in dezelfde positie als tijdens de emissiescanning. Het hoofd dient in een neutrale positie gepositioneerd te zijn (geen flexie of extensie) om de evaluatie van cervicale lymfklieren goed mogelijk te maken.

De CT-AC wordt tijdens rustig doorademen verkregen. Indien geïndiceerd wordt de diagnostische CT van de thorax in diepe inspiratie vervaardigd, gevolgd door de CT van het abdomen in inspiratie. Gedurende beide scans ligt de patiënt met de armen omhoog. Een diagnostische CT van de hals dient met de armen langs het lichaam uitgevoerd te worden.

Bereik en richting

Een "whole-body" scan dient minstens vanaf halverwege de femora tot en met de externe gehoorgang te reiken. Daarnaast beveelt de Imaging werkgroep aan om de CT beeldacquisitie in cranio-caudale en de aansluitende PET scan in caudo-craniale richting uit te voeren ter voorkoming

van maskering van pathologie in het kleine bekken door toenemende blaasvulling gedurende de scan.

Contrastmiddel

De CT-AC mag niet worden uitgevoerd met intraveneus contrastmiddel, maar verdund of negatief oraal contrastmiddel is wel toegestaan (zie ook de Europese richtlijn voor kwantitatieve FDG-PET studies)(1,2). Een diagnostische CT wordt met oraal en/of intraveneus contrastmiddel (cave: contra-indicaties) vervaardigd.

Voor de orale contrastvoorbereiding ten behoeve van de darm demarkeerend kunnen positieve contrastmiddelen (zoals barium of gastrografine) of negatieve contrastmiddelen (zoals water) worden gebruikt. Indien gekozen wordt voor een positief oraal contrastmiddel dan moet dit contrastmiddel wel adequaat verdund worden om verstoring van de kwantificering van de FDG activiteit zo veel mogelijk te beperken. Deze verstoring van de kwantificering kan natuurlijk voorkomen worden door het gebruik van een negatief oraal contrastmiddel of het achterwege laten van de darm demarkeerend. Echter, indien alleen water als negatief oraal contrastmiddel gebruikt wordt, kan door een snelle resorptie van het water ook een toegenomen aspecifieke FDG accumulatie worden waargenomen. Het achterwege laten van darm demarkeerend kan weer moeilijkheden opleveren voor de anatomische correlatie van de gekwantificeerde FDG activiteit (bijv. darm versus lymfklier). Helaas zijn er geen studies gepubliceerd die de diagnostische impact van geen oraal contrast versus verdund positief oraal contrast hebben onderzocht.

Daarom adviseert de HOVON Imaging werkgroep om, indien kwantificering van de FDG opname geïndiceerd is, een positief oraal contrastmiddel in een adequate verdunning te gebruiken (bijv. 30 cc gastrografine in 750 ml water). Hoewel in de literatuur een maximale dichtheid van 500 HU voor oraal contrastmiddel als acceptabel wordt beschreven, adviseert de Imaging werkgroep te streven naar een maximale dichtheid van 250 HU (5,8,9).

Scanvolgorde

Indien een diagnostische CT scan gewenst is, dan heeft het de voorkeur om deze als laatste te maken. De volgende scanvolgorde is dus wenselijk:

1. Scout (voor het instellen van het scantraject);
2. CT-AC (evt. met negatief of verdund positief oraal contrast), onder rustig doorademen;
3. PET emissie scan;
4. Diagnostische CT (op indicatie) met intraveneus contrastmiddel en met bijbehorende CT instellingen (pitch, kV, mAs, etc.) en eventuele ademhalingsinstructies.

Acquisitieparameters voor de CT-AC

Indien de CT uitsluitend gebruikt wordt voor attenuatie-

correctie dan worden de acquisitieparameters (buisspanning, buisstroom, coupedikte, rotatietijd en pitch) zodanig gekozen dat de stralingsdosis voor de patiënt zoveel mogelijk beperkt wordt. De gemiddelde Volume CT dosis index ($CTDI_{vol}$) voor een CT-AC van hoofd/hals/thorax/abdomen bedraagt ongeveer 2,5 mGy (bijvoorbeeld bij de volgende CT parameters (Siemens 40 row PET/CT): 120 kV, 30 mAs, 24 x 1.2 mm, pitch 0.8, rotatietijd 0.5 seconden, cranio-caudaal). De CT-AC dient met dezelfde coupedikte gereconstrueerd te worden als de PET scan.

Acquisitieparameters voor de diagnostische CT

Voor een diagnostische CT met intraveneus en oraal contrastmiddel dienen de standaard mAs settings te worden gebruikt zoals veelal gedefinieerd in de literatuur of door de radiologische verenigingen. Aanvullend kan het protocol ook nog aangepast worden aan het gewicht van de patiënt om daarmee de dosis voor de patiënt verder te verlagen (tabel 1). Zo resulteert een verlaging van de buispanning van 120 kV naar 100 kV al in een dosisreductie van 35%. Verlaging van de buispanning is echter niet wenselijk in het geval van een abdominale CT tenzij het gewicht < 60 kg. In voorkomende

Beeldreconstructie en truncatie

In bepaalde typen PET/CT scanners is het FOV van de CT en CT-AC kleiner dan van de PET. Deze truncatie van de CT veroorzaakt reconstructieartefacten en daardoor inaccurate kwantificering van de PET scan. Daarnaast kan CT truncatie de scattercorrectie flink verstoren met als gevolg niet-kwantitatieve resultaten. Deze truncatiegerelateerde artefacten kunnen verminderd worden door toepassing van truncatie-correctie algoritmen. Echter, tot op heden is nog niet duidelijk of en in welke mate de kwantificering beïnvloed wordt door CT truncatie al dan niet in combinatie met truncatiecorrectie.

Aangezien de mate van truncatie zal variëren tussen de verschillende scanners en individuen, zal het ook lastig worden om een reproduceerbare kwantificering tussen scanners en individuen te garanderen. Daarom wordt geadviseerd om CT truncatie altijd te voorkomen door de patiënt centraal in de scanner te positioneren en de armen zo dicht mogelijk langs hoofd of lichaam te leggen, zo nodig ondersteund door een sluitlaken (zie ook het kopje "Positionering en instructie van de patiënt").

Tabel 1. Aanbevelingen voor gewicht geadapteerde CT protocollen

Gewicht	Hals / thorax		Abdomen	
	kV	CTDI _{vol}	kV	CTDI _{vol}
< 30 kg	80	2 - 3 mGy	80	3 - 6 mGy
30-60 kg	80	3 - 6 mGy	100	6 - 10 mGy
60-90 kg	100	6 - 10 mGy	120	10 - 15 mGy
> 90 kg	120	10 - 15 mGy	120	15 - 25 mGy

gevallen is het ook mogelijk om de diagnostische CT te beperken tot de aangedane lichaamsregio('s) in combinatie met een CT-AC van het gehele lichaam. In tabel 1 worden enkele aanbevelingen gegeven voor dosiswaarden voor een diagnostische CT.

Tegenwoordig zijn de meeste CT en PET/CT scanners uitgerust met een vorm van dosis modulatietechniek. Dosis modulatie kan plaatsvinden in het axiale vlak (angulaire of XY-modulatie), langs de lange as van de patiënt (longitudinale of Z-modulatie) of door een combinatie van beide technieken (gecombineerde of XYZ-modulatie). De gebruikte techniek verschilt per fabrikant. Indien beschikbaar, wordt het gebruik van de dosis modulatie techniek aanbevolen, zeker in het geval van gecombineerde onderzoeken zoals een CT van hals/thorax/abdomen.

De data van de CT-AC en de diagnostische CT dienen op twee manieren gereconstrueerd te worden:

1. met dunne axiale coupes (1-1,5 mm) elke 0,7-1 mm ten behoeve van multiplanare reconstructies (MPR).
2. met dikkere axiale coupes (aanbevolen wordt 3-5 mm voor de thorax en 5 mm voor het abdomen) elke 3-4 mm voor diagnostiek en visualisatie van de anatomische structuren (betere signaalruis-verhouding). Bij een diagnostische CT kunnen verschillende reconstructiekernels gekozen worden voor het long parenchym (hoge resolutie kernel) en de intrathoracale weke delen (zacht kernel).

In het geval van een diagnostische CT wordt bovendien aanbevolen om standaard coronale reconstructies van hals, thorax en abdomen toe te voegen (3-5 mm coupe dikte, 2-4 mm overlap). Een coupedikte boven de 5 mm is niet wenselijk. Een of meerdere sagittale reconstructies (5 mm coupe dikte)

door de wervelkolom zijn geschikt voor documentatie van botmetastasen. Aanvullende "screen shots" van 2D en 3D reconstructies kunnen nog vervaardigd worden, indien klinisch relevant. Bij patiënten met metaalhoudend osteosynthesemateriaal dient een metaalartefactreducerende reconstructie vervaardigd te worden.

Tot slot dient nog kort aandacht te worden besteed aan een nieuwe reconstructietechniek die sinds kort beschikbaar is op enkele CT scanners van de nieuwste generatie, de zogenaamde statistische iteratieve reconstructie (SIR). Traditiegetrouw vindt de reconstructie van CT beelden uit de ruwe data plaats met behulp van een "filtered back projection" algoritme. Dit reconstructie algoritme is echter niet geschikt voor lage dosis technieken en zeer gevoelig voor ruis en artefacten. De (nieuwe) iteratieve reconstructie techniek wordt al jaren gebruikt in de nucleaire beeldvorming en is gebaseerd op meer complexe aannames van de scannergeometrie en ruisstatistieken. Het belangrijkste doel (en voordeel) van deze techniek is een aanzienlijke reductie van kwantum ruis zonder effect op de spatiële en contrastresolutie van de beelden, zelfs bij lage doses. Statistische iteratieve reconstructie kan dan ook bijdragen aan een verdere dosis reductie van de CT acquisitie. De wijze waarop deze techniek wordt toegepast bij de beeldreconstructie verschilt sterk per fabrikant (bijv. IRIS/SAFIRE, Siemens Medical Systems; iDose⁴, Philips Healthcare).

Standaardisatie van de aanvraag en verslaglegging van het diagnostische CT onderzoek

Het is alom bekend dat de beoordeling van een radiologisch onderzoek beïnvloed wordt door de klinische informatie die de radioloog ter beschikking heeft (10,11). Daarnaast bepalen kennis van tumorgedrag, stageringsystemen en responscriteria in grote mate de accuratesse van de beoordeling en verslaglegging (12,13). Standaardisatie van aanvraag en verslaglegging is dus van groot belang, zeker nu oncologische patiënten in toenemende mate volgens landelijke richtlijnen

of binnen nationaal/internationaal klinische trials behandeld worden.

De aanvraag

Een goede aanvraag is van essentieel belang voor de juiste keuze en uitvoering van het radiologische onderzoek. Daarnaast hebben diverse studies aangetoond dat de beoordeling van een radiologisch onderzoek verbetert, indien de radioloog over de juiste klinische informatie beschikt (11,14,15). Binnen de Imaging werkgroep van de HOVON is daarom het afgelopen jaar gewerkt aan aanbevelingen voor een standaard aanvraag voor radiologisch onderzoek bij patiënten met een maligne lymfoom. Het resultaat hiervan is samengevat in tabel 2.

Allereerst dient een aanvraag informatie over type lymfoom, reeds bekende ziektelokalisaties en lokalisatie van een eventuele (diagnostische) ingreep te bevatten. Van belang is bovendien of het een stagerings- of restageringsonderzoek betreft, omdat dat bepaalt volgens welke classificatie of responscriteria het onderzoek beoordeeld moet worden (16-18). In het geval van een restageringsonderzoek is het voor een goede beoordeling ook essentieel dat vermeld wordt welke vorm van behandeling heeft plaatsgevonden (chemotherapie en/of radiotherapie). Daarnaast achten wij informatie over comorbiditeit van belang aangezien dat van invloed kan zijn op de uitvoering of interpretatie van het onderzoek. Hierbij kan gedacht worden aan eventuele risicofactoren voor contrastreacties of contrastnefropathie en aan een andere maligniteit of aandoening binnen de te onderzoeken lichaamsregio. Indien eerdere relevante radiologische onderzoeken ter vergelijking aanwezig zijn, dan wordt dit bij voorkeur ook vermeld op de aanvraag waarbij ook aangegeven dient te worden of deze zich in of buiten het ziekenhuis bevinden. Tot slot is het wenselijk dat de radioloog op de hoogte is van het feit of de patiënt al dan niet in studieverband behandeld wordt.

Tabel 2. Aanbevelingen voor de informatie op een CT aanvraag bij het maligne lymfoom

1. Type lymfoom	Hodgkin lymfoom/non-Hodgkin lymfoom Agressief/Indolent
2. Bekende ziektelokalisaties	
3. Lokatie van (diagnostische) ingreep	Biopsie, operatie (incl. datum)
4. Stagerings- of restageringsonderzoek	Voor/tijdens/na behandeling Follow up
5. Therapie	Chemotherapie, radiotherapie
6. Comorbiditeit	Risicofactoren contrastnefropathie Risicofactoren contrastreactie Eerdere maligniteit/ziekte die beoordeling kan beïnvloeden
7. Eerder radiologisch onderzoek	Bijv. uit ander ziekenhuis Aanwezig/afwezig
8. Behandeling in (HOVON) studieverband	Ja/Nee

Beoordeling en verslaglegging van de diagnostische CT

Beoordeling en verslaglegging (zie ook tabel 3 en 4) door één (hemato-) oncologisch gespecialiseerd radioloog heeft om diverse redenen sterk de voorkeur boven verslaglegging per orgaansysteem door verschillende radiologen. Allereerst manifesteren de maligne lymfomen zich meestal in meerdere lichaamsregio's en/of orgaansystemen tegelijk en fragmentatie van de verslaglegging per orgaangebied staat adequate staging en bepaling van therapierespons in de weg. Daarnaast is kennis van de stageringscriteria (Ann-Arbor, Cotswold) en responscriteria (Cheson) onmisbaar voor een goede beoordeling van het onderzoek (16-18).

Bij de beoordeling dient eerst te worden vastgesteld of sprake is van een diagnostische CT of een lage dosis CT als onderdeel van een PET/CT. De aanbeveling van de HOVON Imaging werkgroep is dat voor staging voor start van de behandeling en responsbeoordeling aan het einde van behandeling een *diagnostische CT* vereist is. Of er tijdens

In het geval van een diagnostische baseline CT scan worden maximaal 6 *target laesies* gekozen, verspreid door de aangedane lichaamsregio's en representatief voor de ziektelast van de patiënt. Target laesies zijn meetbare laesies met een lange as diameter > 1,5 cm en/of een korte as diameter > 1,0 cm (16,17). Het betreft bij voorkeur de grootste laesies en ze dienen in het transversale vlak tweedimensionaal gemeten te worden. De metingen dienen bij voorkeur in het PACS zichtbaar te blijven.

De milt wordt, indien aangedaan, beschouwd als een *non-target laesie*. Dit geldt verder voor alle overgebleven meetbare laesies en alle niet-meetbare laesies, waarbij de meetbare non-target laesies niet opgemeten worden. Onder niet-meetbare laesies vallen onder andere kleine laesies (< 1,0 cm), skelet/beenmerg laesies, leptomeningeale afwijkingen en pleuravocht. In sommige PACS systemen is het mogelijk om de coupes waarop afwijkingen zichtbaar zijn met een "vlaggetje" te markeren. Indien mogelijk is het markeren van

Tabel 3. Aanbevelingen voor de beoordeling van de diagnostische baseline CT scan

Target laesies	Maximaal 6 meetbare laesies (lange as diameter > 1,5 cm, kort as diameter > 1,0 cm) Verspreid door lichaam, representatief (indien aanwezig, bij voorkeur aan beide zijden van het diafragma) Bij voorkeur grootste laesies Tweedimensionale meting in transversale vlak
Non-target laesies	Alle andere meetbare laesies, niet meten! Milt (indien aangedaan) is non-target laesie, focaal of diffuus (vergroot bij max. dimensie > 13,5 cm of doorsnede 11x7x4 cm) Alle niet-meetbare laesies (bijv. pleuravocht, beenmerg)
PACS	Laat metingen staan Vlag/markeer alle target laesies (indien mogelijk) Vlag/markeer representatieve non-target laesies (indien mogelijk)
Verslag	Beschrijf van target laesies: locatie, tweedimensionale diameter, aspect/uitbreiding, couponummer/tafelpositie Beschrijf van non-target laesies: indicatie over grootte/hoeveelheid, locatie (incl. couponummer/tafelpositie) Beschrijf relevante nevenbevindingen Conclusie: vermeld target laesies (géén Ann Arbor/Cotswold stadium)

behandeling een diagnostische CT wordt uitgevoerd kan - voor zover niet voorgeschreven door een specifiek HOVON protocol - lokaal besloten worden. Het is dan wel van belang in het verslag te vermelden wat voor een type CT beoordeeld is. Bij follow-up CT scans dient uiteraard bovendien in het verslag vermeld te worden met welk eerder onderzoek vergeleken is. De beoordeling vindt vervolgens van craniaal naar caudaal plaats waarbij de lymfklier en extranodale lokalisaties volgens de HOVON systematiek vermeld dienen te worden (tabel 5).

alle target en representatieve non-target laesies wenselijk ten behoeve van de informatie overdracht aan de clinicus. In het *verslag* van de diagnostische baseline CT scan dient allereerst het scanbereik vermeld te worden. Vervolgens wordt het aspect, de uitbreiding, lokalisatie en tweedimensionale diameter van de target laesies beschreven inclusief een couponummer of tafelpositie waarop zij zichtbaar zijn. Daarnaast worden alle non-target laesies benoemd waarbij tevens een indicatie wordt gegeven van de grootte en hoeveelheid, en een beschrijving van de lokalisatie (inclusief

Tabel 4. Aanbeveling voor de beoordeling van de diagnostische follow-up CT scan

PACS	Alle target laesies (uit baseline scan) tweedimensionaal meten en vlaggen/markeren (indien mogelijk), ook indien < 1 cm Non-target laesies vlaggen/markeren (indien mogelijk) Identificeer eventuele nieuwe laesies (vlaggen/markeren)
Verslag	Beschrijf eventuele nieuwe laesies Beschrijf van target laesies: locatie, verandering van tweedimensionale diameter en aspect/uitbreiding, coupenummer/tafelpositie Beschrijf van non-target laesies: indicatie over toe- of afname, locatie (incl. coupenummer/tafelpositie) Beschrijf relevante nevenbevindingen Conclusie: indicatie over toe- of afname afwijkingen (geen uitspraak over CR, PR, SD, PD*)

*CR = complete remissie, PR = partiële respons, SD = stabiele ziekte, PD = progressieve ziekte

coupnummer en/of tafelpositie). Tot slot dienen relevante nevenbevindingen uiteraard ook vermeld te worden.

De conclusie bevat een compacte samenvatting van de bevindingen waarin in ieder geval alle target en non-target laesies kort beschreven worden. Een vermelding van het Ann Arbor/Cotswold stadium is niet mogelijk aangezien dit mede afhangt van de klinische verschijnselen en bevindingen bij bloedonderzoek en beenmergbiopsie.

Bij de beoordeling van de diagnostische follow-up CT scans tijdens en na afloop van therapie dienen alle target laesies uit de baseline scan vergeleken en tweedimensionaal gemeten te worden, ook als ze kleiner dan 1,0 cm in diameter zijn. Verder is het belangrijk op zoek te gaan naar eventuele nieuwe laesies aangezien dat indicatief is voor progressieve ziekte. De non-target laesies worden uiteraard vergeleken met eerder onderzoek om een indruk te krijgen van de mate van progressie/regressie. Voor alle laesies geldt weer dat de beelden waarop zij

zichtbaar zijn, indien mogelijk in het PACS gemarkeerd worden.

Het verslag dient overzichtelijk en oncologisch relevant te zijn. Dat wil zeggen dat:

1. eventuele nieuwe laesies duidelijk benoemd worden;
2. van de target laesies de lokalisatie, verandering aspect/uitbreiding en tweedimensionale diameter wordt beschreven (inclusief coupnummer en/of tafelpositie);
3. van de non-target laesies een indicatie over toe- of afname en lokalisatie (inclusief coupnummer en/of tafelpositie) beschreven wordt.

Uiteraard worden ook relevante nevenbevindingen vermeld.

In de conclusie wordt alleen een indicatie over mate van toe- of afname van de afwijkingen beschreven. De interpretatie van complete remissie (CR), partiële respons (PR), stabiele ziekte (SD) of progressieve ziekte (PD) is aan de hematoloog voorbehouden aangezien ook hier weer de kliniek een belangrijke rol speelt!

Tabel 5. Ziektelocaties volgens HOVON

Nodaal	Extra-nodaal
ring van Waldeyer cervicaal supraclaviculair axillair mediastinaal hilair para-aortaal mesenteriaal iliacaal inguinaal milt anders, nl. ...	centraal zenuwstelsel huid lever long pleuraal (vocht) tractus gastrointestinalis skelet/beenmerg anders, nl. ...

Tot slot

In aanvulling op de (internationaal) geaccepteerde standaardisatie van de FDG PET acquisitie (1,2) heeft de HOVON Imaging werkgroep aanbevelingen geformuleerd voor de CT beeldacquisitie bij patiënten met een maligne lymfoom met als doel om tot een gestandaardiseerde beeldkwaliteit te komen. Het betreft een generieke aanbeveling waarvan uiteraard in uitzonderlijke gevallen van afgeweken kan worden. Daarbij verdient het beperken van de stralingsdosis specifieke aandacht aangezien het een patiëntengroep betreft met een overwegend goede prognose. Dit geldt voor zowel de lage dosis CT voor attenuatiecorrectie en anatomische correlatie van de PET (CT-AC) als de diagnostische CT. In aanvulling hierop zijn bovendien aanbevelingen voor de standaardisatie van aanvraag, beoordeling en verslaglegging van het CT onderzoek geformuleerd. De HOVON Imaging werkgroep hoopt hiermee een eerste aanzet tot een landelijke kwaliteitsverbetering en uniformering van de diagnostiek en responsbeoordeling van maligne lymfoompatiënten te bereiken.

Dankwoord

Wij danken de afdelingen radiologie en/of nucleaire geneeskunde van de vier academische en dertien perifere ziekenhuizen voor hun deelname aan de enquête. De aanbevelingen in dit artikel zijn tot stand gekomen in nauwe samenwerking met alle leden van de Imaging werkgroep van de HOVON: J.A. Adam (AMC), A.I.J. Arens (UMCN), B.J. Arends (CZE), R. Boellaard (VUmc), E.F.I. Comans (VUmc), B.G.F. Heggelman (MMC), C.J. Hoekstra (JBZ), O.S. Hoekstra (VUmc), B. de Keizer (UMCU), J.M.H. de Klerk (MMC), N. Krak (ErasmusMC), P.J. Lugtenburg (ErasmusMC), R.A.J. Nievelstein (UMCU), W.J. Oyen (UMCN), I.C. Pieters (VUmc), J. Pruijm (UMCG), C. Schaefer-Prokop (MMC), J. Stoker (AMC), R. Valkema (ErasmusMC), F.J. Verzijlbergen (Antonius), E.P. Visser (UMCN), A.T.M. Willemsen (UMCG), en J.M. Zijlstra (VUmc).

Referenties

- Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:2320-33
- Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA et al. FDG PET and FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:181-200
- Sureshbabu W, Mawlawi O. PET/CT imaging artifacts. *J Nucl Med Technol*. 2005;33:156-61
- Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T et al. Focal tracer uptake: A potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med*. 2002;43:1339-42
- Dizendorf E, Hany TF, Buck A et al. Cause and magnitude of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med*. 2003;44:732-38
- Otsuka H, Graham MM, Kubo A, Nishitani H. The effect of oral contrast on large bowel activity in FDG-PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2005;19:101-8
- Prabhakar HB, Sahani DV, Fischman AJ, Mueller PR, Blake MA. Bowel hot spots at PET-CT. *Radiographics*. 2007;27:145-59
- Scheepers E, Zwinkels J, Adam J, Boellaard R, Van Eck-Smit BLF. Quantification of the effects of intravenous contrast on standard uptake value in 18F-FDG PET-CT using a test-retest approach. *J Nucl Med*. 2010;51 (Supplement 2):1172
- Van Velden FHP, Mans A, Boellaard R, Van Lingem A. Effects of ioxithalamate oral contrast agents on the quantification of PET/CT oncology studies. EMIM. 2011, Leiden
- Robinson PJA. Radiology's Achilles'heel: error and variation in the interpretation of the Röntgen image. *Br J Radiol*. 1997;70:1085-98
- Leslie A, Jones AJ, Goddard. The influence of clinical information on the reporting of CT by radiologists. *Br J Radiol* 2000;73:1052-1055
- Koczwara B, Tie M, Esterman A. Are radiologists meeting the needs of the Australian medical oncologists? Results of a national survey. *Australian Radiology* 2003;47:268-73
- Nievelstein RAJ. RECIST: Is er een meerwaarde voor de algemene radiologische praktijk? *Eduard*. Juni 2009
- Good BC, Cooperstein LA, DeMarino GB et al. Does knowledge of the clinical history affect the accuracy of chest radiograph interpretation? *AJR*. 1990;154:709-12
- Berbaum KS, Franken EA jr, Dorfman DD, Lueben KR. Influence of clinical history on perception of abnormalities in pediatric radiographs. *Acad Radiol*. 1994;1:217-23
- Cheson BD, Pfistner B, Jweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-86
- Cheson BD. New staging and response criteria for Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Radiol Clin N Am*. 2008;46:213-23
- Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin N Am*. 2008;46:175-98 

De vernieuwde CBO richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom; aspecten voor de Nucleaire Geneeskunde

Prof. dr. P.L. Jager

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Isala Klinieken, Zwolle

Inleiding

Ondergetekende was samen met O.S. Hoekstra namens de NvNG betrokken bij de totstandkoming van de vernieuwde richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) in 2011 (1). Ook in 2004 maakten zij deel uit van de CBO werkgroep die de eerste richtlijn schreef. Deze richtlijn was toen de eerste waarin ¹⁸F-FDG PET een prominente plaats kreeg.

Terugkijkend heeft dat een behoorlijke impact gehad op de ontwikkeling van PET in Nederland. Hoewel natuurlijk niet de enige factor, is het aantal PET scanners en PET scans sindsdien sterk toegenomen. Alle ziekenhuizen hebben op de een of andere manier toegang tot PET gekregen, hoewel de eenvoud en de logistiek daarvan sterk verschilt. Nog altijd heeft de toepassing in de longoncologie een belangrijk aandeel hierin. Sinds de vorige richtlijn zijn een aantal nieuwe ontwikkelingen in gang gezet die relevant is voor de diagnostiek. In grote lijnen betreft dit de vervanging van PET door PET/CT en de opkomst van endoscopische punctietechnieken. De NvNG heeft aangedrongen ditmaal ook de toepassing van PET bij 'coin lesions' in de richtlijn op te nemen omdat dat een veel voorkomende toepassing is die raakt aan de diagnose NSCLC. Verder is de discussie over de plaats en kwaliteit van mediastinoscopie – een van de hete hangijzers in 2004 – nog onverminderd aanwezig, maar wel in een nieuw daglicht komen te staan. Restadiëring na chemotherapie is niet in de richtlijn gekomen.

In dit artikel worden de diagnostische aspecten van de nieuwe richtlijn besproken aan de hand van de nieuwe aanbevelingen, die in cursieve tekst zijn weergegeven, met daaronder commentaar.

CT

Alle patiënten dienen CT te ondergaan met intraveneus contrast. De richtlijn adviseert te scannen van de supraclaviculaire regio tot en met de bijniereën, en na toediening van intraveneus contrast. De bijniereën dienen bij voorkeur in de portale fase te worden gescand, eventueel met behulp van een dubbel injectie protocol. Multi-planaire reconstructies en dunne coupes zijn nuttig (nieuw in de richtlijn). Lymfeklieren met supraclaviculaire localisatie en een korte-as diameter van 5 mm worden als afwijkend beschouwd. Ondanks verbeteringen in de CT techniek is het aantonen van het correcte T stadium nog altijd moeilijk.

FDG PET en PET/CT

Alle patiënten die in aanmerking komen voor een in opzet curatieve resectie dienen FDG PET te ondergaan, waarbij PET in combinatie met de diagnostische CT wordt aanbevolen

De plaats van ¹⁸F-FDG PET in de diagnostiek wordt hiermee opnieuw bekrachtigd. Er is inmiddels nog meer literatuur van hoge kwaliteit aanwezig ter ondersteuning, zoals een Deense randomized clinical trial uit 2010 (2), die met PET/CT en endoscopische technieken dezelfde uitkomst liet zien als de PLUS studie (PET alleen) in 2002. Nog steeds zijn ongeveer vijf PET/CT scans nodig om één overbodige operatie te voorkomen. De sensitiviteit voor mediastinale lymfekliermetastasen van PET alleen bedraagt 75-85% bij een specificiteit van 75-90%. Met PET/CT stijgt dit naar ruim respectievelijk 90% en 85%. Op het niveau van stadiumpredictie blijkt ook de PET/CT beter dan PET met aparte CT. Ook op "outcome niveau" zijn er nieuwe studies verschenen die aantonen dat PET/CT het aantal overbodige thoracotomieën doet afnemen.

Zowel mediastinale klieren die FDG positief zijn als klieren die op CT vergroot zijn (> 10 mm) komen in aanmerking voor weefseldiagnostiek

Ook dat is vrijwel onveranderd in de richtlijn gekomen maar nu beter onderbouwd. Het blijft echter een vereenvoudiging van de praktijk. Op grond van enkele studies kunnen detailberekeningen worden gemaakt over individuele klieren; niet vergroot en PET negatief: 2-4% kans op een metastase (dan aangetoond met endoscopische punctie of mediastinoscopie), niet vergroot en PET positief 56% kans op metastase, vergroot en PET positief kans 75%, vergroot en PET negatief 11% kans. Echter als het gehele lymfedrainagepatroon in relatie met de lokatie van de primaire tumor wordt beschouwd, neemt de betrouwbaarheid verder toe. De mate van FDG uptake (bijvoorbeeld SUV waarde) is nog niet betrokken bij de huidige versie van de richtlijn.

Als de tumor tegen het mediastinum aanligt, is ook weefseldiagnostiek nodig

Deze aanbeveling is ongewijzigd overgenomen uit de vorige en hoewel ons inziens slechts matig bewezen (bewijskracht 4) heeft dit idee echter sterk postgevat bij longartsen en chirurgen.

Als het mediastinum PET negatief is en geen vergrote klieren toont is geen mediastinoscopie nodig

Een logisch gevolg van het voorgaande en onveranderd. Er bestaat de indruk dat dit ook conform de praktijk van alledag zo wordt uitgevoerd.

Als PET is gedaan hoeft er geen botscintigrafie en geen echo bovenbuik meer te worden verricht

Was dit vorige keer nog wat twijfelachtig, nu is dit meer onderbouwd en lijkt het in de praktijk wel gemeengoed geworden.

Onveranderd blijft ook de waarde van FDG PET voor het detecteren van metastasen op afstand. Hierbij wordt opnieuw het getal van 10 – 20% onverwachte afstandsmetastasen genoemd. De sensitiviteit van PET voor bijniemetastasen benadert de 100% (indien bijnier > 15 mm), en voor skeletmetastasen zijn sensitiviteit en specificiteit beide > 90%. Voor hersenmetastasen is nog steeds MRI aangewezen.

PET/CT en het gebruik van de Swensen criteria leiden tot een goede inschatting van de a priori kans op maligniteit in een solitaire long nodus

Deze aanbeveling wordt naar onze inschatting in de praktijk reeds op grote schaal gehanteerd. Bij lesies < 1 cm is de negatief voorspellende waarde echter laag, maar de positief voorspellende waarde juist hoog. Zie kader voor een uitleg over de Swensen criteria.

Tot slot zijn nog een aantal overwegingen opgenomen:

- PET/CT is een kosteneffectief alternatief voor CT alleen op grond van een Deense en een recente Franse studie;
- In Amerikaanse studies blijkt een verschuiving naar hogere stadia van het longcarcinoom te zijn opgetreden sinds de komst van PET. Ook is er een klein positief effect op de overleving;
- Diffusie-gewogen MRI is een nieuwe modaliteit voor het stadieren van het mediastinum waarvan de waarde nog onbekend is;
- Nadruk wordt ook gelegd op een goede locale organisatie van de zorg en het zorgdragen voor geïntegreerde nucleair-geneeskundige en radiologische verslagen.

Andere nieuwe technieken

EBUS/EUS

De komst van endobronchiale endoscopie met naaldaspiratie (EBUS-FNA) en endoscopie met naaldaspiratie (EUS-FNA) heeft de chirurgische stadiëring van het mediastinum veranderd. Er was veel expertise hierover aanwezig in de werkgroep. Middels transbronchiale naaldaspiratie (TBNA) kunnen vooral station 2L, 2R, 3, 4L, 4R en 7 goed worden benaderd, en met de variant vanuit de oesofagus (EUS-FNA) vooral de stations 4L, 7, 8, 9 en de linkerbijnier.

In de nieuwe richtlijn wordt aan deze technieken thans de voorkeur gegeven boven de chirurgische mediastinoscopie en

Het Swensen model

In 1997 verscheen van de hand van Stephen J Swensen, radioloog/epidemioloog in the Mayo Clinics een artikel waarin een model werd uitgewerkt ter betere voorspelling van de aanwezigheid van maligniteit in solitaire longafwijkingen tussen de 4 en 30 mm in diameter (3). Van de vele klinische en radiologische parameters waren er zes die bij multivariaat analyse onafhankelijk voorspellend waren, te weten leeftijd, roken, voorgeschiedenis met kanker langer dan vijf jaar geleden, diameter, spiculatie en locatie in een bovenkwab. Het model was gebaseerd op een populatie zonder prevalentie van nodi (n=419) en zo geselecteerd dat de kans op bias minimaal was. Hieruit kon een formule afgeleid worden:

$$\text{Kans op maligniteit} = e^x / (1 + e^x)$$

Waarbij $x = -6.9272 + (\text{leeftijd} \times 0.0391) + (0.7917 \times \text{roken}) + (1.3388 \times \text{kankerVG}) + (0.1274 \times \text{diameter}) + (1.0407 \times \text{spiculatie}) + (0.7838 \times \text{bovenkwab})$
(leeftijd in jaren; roken, kankerVG (kanker in voorgeschiedenis), spiculatie, bovenkwab: allemaal 0 voor nee, en 1 voor ja, diameter in mm, gemeten in transversale vlak en bij ovaal gemiddelde van 2 assen).

Dit model werd vervolgens getest bij 210 patiënten en bleek behoorlijk goed te kloppen. In een publicatie twee jaar later vergeleek Swensen het model met de subjectieve kwalitatieve beoordeling door een radioloog, een longarts, een internist en een thoraxchirurg (4). In de hele groep vond hij geen verschil tussen de clinici en het model. Wel bleken clinici in een subgroep met lage kans op maligniteit de kans daarop te overschatten. Herder et al. hebben dit model voor de Nederlandse situatie gevalideerd (5).

Deze basale informatie is nog steeds van waarde, hoewel veel is veranderd omdat nadien het PET tijdperk is begonnen en CT scanners nog beter zijn geworden. Sinds 2000 zijn enkele uitstekende meta-analyses verschenen die de waarde van FDG PET nauwkeurig bepalen. Deze zijn nu in de CBO richtlijn opgenomen.

wordt aanbevolen deze technieken laagdrempelig in te zetten. Voor de verificatie van op PET/CT gevonden klieren worden de endoscopische technieken als afdoende beoordeeld. Sommige werkgroepleden vroegen zich af of deze niet eenvoudige technieken reeds generaliseerbaar zijn in Nederland en of de kwaliteit overal is gegarandeerd. Naar verwachting zal de hoeveelheid ervaring echter snel toenemen. De algemene gedachte is dat PET/CT dient voor het aantonen of uitsluiten van metastasen en de EUS/EBUS technieken voor het bevestigen. Toch waren er ook ziekenhuizen met moeizame

toegang tot FDG PET waarbij een CT samen met EUS/EBUS als afdoende voor goede stadiëring werd gezien. Dat is echter niet in de richtlijn verschenen.

Mediastinoscopie

De plaats van de chirurgische mediastinoscopie is hierdoor veranderd en deze ingreep zal vermoedelijk minder worden uitgevoerd. Als kwaliteitseis wordt nu overigens gesteld dat er tenminste vijf stations moeten worden gebiopteerd.

Conclusie

1. De plaats van FDG PET in de diagnostiek is sterk geworteld en met de komst van PET/CT is deze nog verder verbeterd.
2. Voor het verkrijgen van weefselbevestiging van verdachte mediastinale lymfklieren hebben anno 2011 endoscopische technieken de voorkeur boven mediastinoscopie.

Referenties

1. Richtlijn Niet-Kleincellig Longcarcinoom: stadiering en behandeling. <http://oncoline.nl/niet-kleincellig-longcarcinoom>
2. Fischer BM, Lassen U, Højgaard L. PET-CT in preoperative staging of lung cancer. *N Eng J Med*. 2011;364:980-1
3. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. *Arch Intern Med* 1997;157:849-55
4. Swensen SJ, Silverstein MD, Edell ES et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc* 1999;74:319-29
5. Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 2005;128:2490-6

Acknowledgment

Met dank aan Prof. dr. Otto Hoekstra voor waardevol commentaar 

BOERHAAVE



NASCHOLING

CURSUS Stralingsbescherming Niveau 3

25 oktober 2012 - mei 2013

Overweegt u de 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 voor Leiden:

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

Informatie:

- Voor meer gedetailleerde informatie: www.boerhaavenascholing.nl
- Inhoudelijk: drs. Simon van Dullemen: T 071 526 2557 of s.van_dullemen@lumc.nl
- Organisatorisch: Boerhaave Nascholing: T 071 526 8500 of boerhaavenascholing@lumc.nl

BOERHAAVE NASCHOLING IS ONDERDEEL VAN HET
LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

www.boerhaavenascholing.nl



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

Response to CHOP treatment in a case of unexpected detection of papillary thyroid carcinoma

Drs. R.E.L. Hezemans, Dr. H.J. Verberne and Prof dr. J. Booij

Department of Nuclear Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam

Abstract

Hezemans REL, Verberne HJ, Booij J. Response to CHOP treatment in a case of unexpected detection of papillary thyroid carcinoma. We report a case of non-Hodgkin lymphoma (NHL) with multiple ^{18}F -FDG avid lesions. After CHOP ^{18}F -FDG PET/CT showed almost complete metabolic remission except for a focal area in the thyroid. Although the ^{18}F -FDG uptake in this lesion was significantly reduced the uptake was still increased. The impact and differential diagnosis of incidental ^{18}F -FDG focal thyroid uptake in NHL is discussed. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2012; 34(1):844-845

Case report

A 67-year old man suffering from non-Hodgkin lymphoma (NHL) underwent ^{18}F -fluorodesoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -FDG PET/CT)

for staging and evaluation of treatment response after chemotherapy.

The baseline ^{18}F -FDG PET/CT scan showed focal ^{18}F -FDG uptake in several bones (figure 1A). In addition to multiple bone lesions, there was also focal ^{18}F -FDG uptake in the superior pole of the right thyroid lobe (figure 1B). On CT this lesion matched with a hypodense thyroid mass without calcifications (figure 1C). On this PET/CT all pathologic ^{18}F -FDG avid lesions were attributed to NHL.

To evaluate the effect of treatment a ^{18}F -FDG PET/CT scan was performed after 8 cycles of CHOP (cyclophosphamide/hydrodaunorubin/ondovin and prednison). On the follow-up scan there was normalization of skeletal uptake consistent with complete metabolic remission (figure 1F). The ^{18}F -FDG avid thyroid lesion, however, still showed metabolic activity after CHOP (figure 1D and E). Because all lesions, except the one in the thyroid, were metabolically normalized after 8 cycles of CHOP, it was suggested that the patient may also suffer from thyroid carcinoma. Consequently ultrasonography

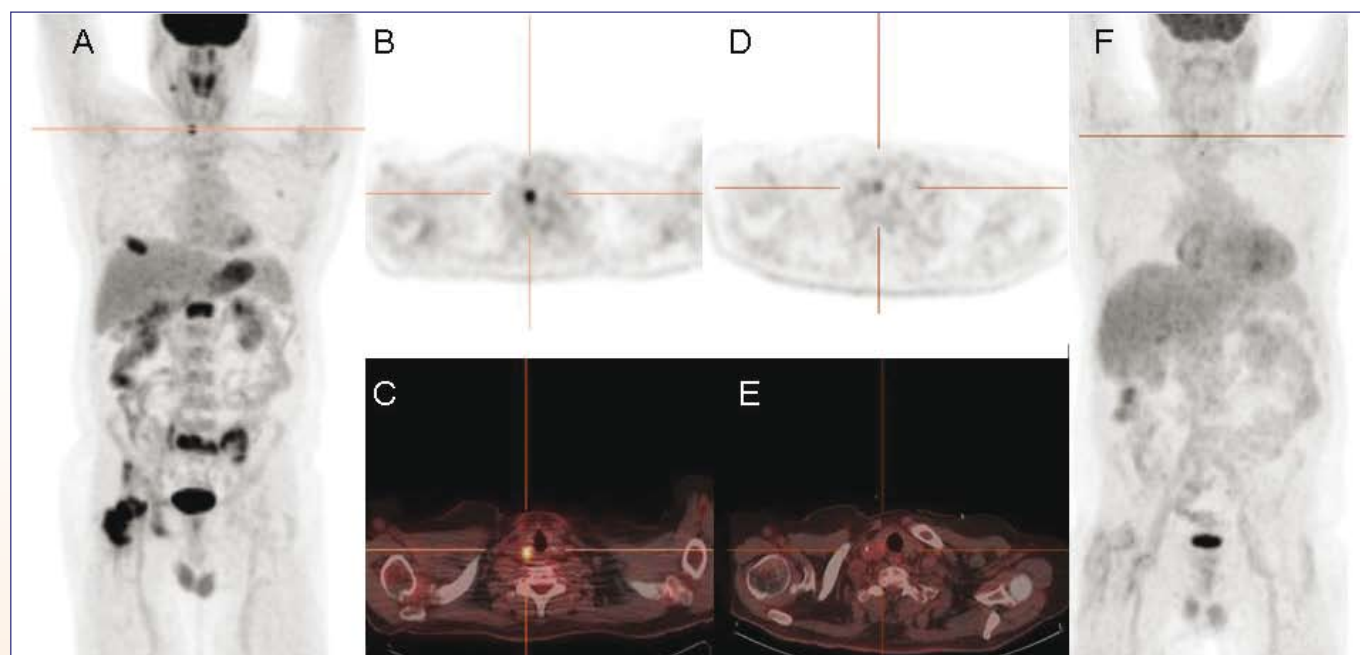


Figure 1. Pre-treatment (A, B, C) and post-treatment ^{18}F -FDG PET/CT scans (D, E, F) in a 67-year old man with NHL. The maximum intensity projection (MIP) image (A) shows several ^{18}F -FDG-avid bone lesions and focal thyroid uptake. The post-treatment MIP image (F) depicts normalization of skeletal uptake but persisting thyroid uptake. Correlating attenuation corrected transversal PET (B,D) and CT fusion (C, E) at the level of the thyroid gland.

was performed, and fine needle aspiration confirmed the clinical suspicion and showed a papillary thyroid carcinoma (PTC).

Discussion

Although thyroid cancer accounts for approximately only 1-5% of all neoplasms in females and 2% in males, it is the most common endocrine malignancy (1). PTC is the most frequent subtype of thyroid cancer and can often be cured, even in the case of metastatic disease. In general treatment of differentiated thyroid carcinoma (DTC) is based on surgery, followed by ^{131}I treatment and thyroid hormone replacement therapy (2). In addition, adjuvant external radiotherapy may induce recurrence-free survival in patients older than 40-years with invasive PTC and lymph node involvement (3). Cytotoxic agents, however, have only a limited role in advanced metastatic disease and best response rates were achieved with doxorubicine (4). In this case CHOP treatment seems to decrease the metabolic activity of the PTC considerably. This is not surprising because CHOP consist of 50 mg/m² doxorubicine (hydrodaunorubin) per cycle. Indeed, the mean SUV was decreased by 49% after 8 CHOP cycles. In this patient with NHL, the detection of PTC was unexpected. Several case reports described the occurrence of thyroid carcinoma after radiation for lymphoma's (5, 6). However our patient did not receive any form of external radiation therapy prior to the NHL. Few case reports showed thyroid carcinoma concomitant with lymphoma (7, 8). Case reports concerning PTC and NHL are rare (9). However a correlation between superimposed cancers and adult T-cell lymphoma (ATL) was described by Ono et al (10). Focal ^{18}F -FDG uptake in the thyroid could be due to either NHL or thyroid cancer. This case illustrates that, although PTC could show response to CHOP treatment, there is a need for further analysis of ^{18}F -FDG positive thyroid nodules, whether as a sole ^{18}F -FDG positive lesion or in addition to other ^{18}F -FDG-avid tumors/lesions.

Conclusion

Incidental ^{18}F -FDG focal thyroid uptake on whole body PET/CT scan in patients with NHL is a significant finding and may be due to either NHL or thyroid carcinoma. It is therefore eminent to further analyze ^{18}F -FDG focal thyroid uptake with ultrasonography and when indicated in combination with fine needle aspiration. Of further interest is to know that, DCT is likely to respond to CHOP cycles as well.

References

1. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer Causes Control*. 2009;20:525-31
2. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;361:501-11
3. Farahati J, Reiners C, Stuschke M et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumour infiltration (stage pT4). *Cancer*. 1996;77:172-80
4. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol*. 2010;22:464-8
5. McDougall IR, Coleman CN, Burke JS, Saunders W, Kaplan HS. Thyroid carcinoma after high-dose external radiotherapy for Hodgkin's disease: report of three cases. *Cancer*. 1980;45:2056-60
6. Yildirim G, Gillenwater AM, Ordonez NG, Garden AS, El-Naggar AK. Concurrent epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor and papillary thyroid carcinoma in the treated field of Hodgkin's disease. *Head Neck*. 2008;30:675-9
7. Melo GM, Sguilar DA, Petiti CM et al. Concomitant thyroid Malt lymphoma and papillary thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54:425-8
8. Sarinah B, Hisham AN. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg*. 2010;33:20-4
9. Mondal SK. Cytodiagnosis of primary thyroid lymphoma with histologic correlation: A case report. *Diagn Cytopathol*. 2011: in press (doi: 10.1002/dc.21730)
10. Ono K, Shimamoto Y, Suga K et al. Cancer superimposed on adult T-cell leukemia. *Cancer*. 1989;64:635-40

VANDERWILT techniques



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine

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



Clinical significance of regional ^{18}F -FDG myocardial uptake

Drs. F. Celik¹, Drs. S.M. de Hosson², Drs. J.M.B. Manders¹, Dr. P.J. Perik³

Departments of ¹ Nuclear Medicine, ² Pulmonology, ³ Cardiology of Deventer Hospital, the Netherlands

Abstract

Celik F, de Hosson SM, Manders JMB, Perik PJ. Clinical significance of regional fluorine-18 fluorodeoxyglucose myocardial uptake. We present the case of a 69-year old female who was evaluated with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) Positron Emission Tomography (PET) Computed Tomography (CT) for haemoptysis. The PET/CT revealed pathological ^{18}F -FDG uptake in pulmonary nodules suspected for malignancy. In addition there was remarkable uptake of ^{18}F -FDG in the (antero-)lateral myocardial wall. Further work-up showed that the increased regional myocardial ^{18}F -FDG uptake was related to myocardial ischemia. This finding is consistent with the fact that up-regulation of glucose uptake by the ischemic myocardium was shown to persist for hours to days, even after a brief episode of ischemia. We conclude that increased regional myocardial ^{18}F -FDG uptake shown on routine PET/CT should raise the suspicion for myocardial ischemia and should indicate further diagnostic workup. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2012; 34(1): 846-849

Introduction

A 69-year old female patient was referred to our hospital for haemoptysis. Her medical history included hypercholesterolemia, hypertension, stable bronchial asthma, and pulmonary tuberculosis four years earlier. The patient never smoked. The tuberculosis was sufficiently treated with a regime of three different antibiotics for six months. One year before referral the patient was evaluated for typical anginal complaints. The patient had a normal exercise stress test and was treated with cardiac medication (Isordil, Ascal and Tildiem). The haemoptysis started three months before referral without dyspnoea or cough and she had not experienced any weight loss or a decrease in appetite. The physical examination showed, beside a body mass index of 39, no abnormalities. Laboratory tests revealed no increase in plasma leucocyte count, lactate dehydrogenase, transaminases or C-reactive protein.

The chest X-ray, showed a pulmonary mass in the periphery of the middle lobe. The contrast enhanced Computed Tomography

(CT) of the chest and upper abdomen showed multiple intrapulmonary spiculated nodules in the middle lobe and also one in the left upper lobe. The two largest lesions, located in the middle lobe were 9 and 10 millimeter (mm) respectively. The right lung hilum showed a dense mass of 10 mm suggestive for lymph node metastases and there was a large precarinal mass of 12 mm in the left mediastinum. These lesions were reported as suspected for malignancy. In addition a fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) Positron Emission Tomography (PET) lowdose CT scan (Discovery STE 16 General Electric (GE)) from head to the inguinal region was performed 2 weeks later. In preparation for the ^{18}F -FDG PET scan the patient underwent an overnight fast of at least 6 hours. The serum glucose level just before tracer administration was 4.6 millimolar per liter (mmol/l). The PET showed (after correction for mismatch) intense uptake of ^{18}F -FDG only at the site of the 2 largest intrapulmonary nodules located in the middle lobe (figure 1) and malignancy was suspected. Although the other pulmonary lesions were ^{18}F -FDG negative, including the precarinal lymph node, malignancy could not be excluded, mainly because of high suspicion on CT. There were no other sites with pathologic ^{18}F -FDG uptake. In addition high uptake of ^{18}F -FDG was seen only in the (antero-) lateral wall of the myocardium (figure 2) while the rest of the myocardium showed no ^{18}F -FDG uptake. A subsequently performed bronchoscopy showed no abnormalities. Culture of bronchial aspirate yielded *Streptococcus salivaris*, however the Ziehl-Neelson and polymerase chain reaction (PCR) on *Mycobacterium tuberculosis* were both negative. The cytology of the aspirate was negative for malignancy. Because of the focal myocardial FDG uptake, the recent chest complaints in combination with her age and risk factors (hypertension and hypercholesterolemia) a suspicion of ischemia of the (antero-) lateral myocardial wall was reported. The patient was referred to the cardiologist for a more detailed analysis. Prior exercise stress testing, the year before, had been normal. Because of the anginal complaints cardiac medication was initiated at that time. Up until recently, our patient had not experienced anginal symptoms. However, in the weeks prior to her visit to the outpatient pulmonary clinic she had developed typical exertional angina. No specific abnormalities were found on her resting electrocardiogram. A myocardial perfusion stress test was performed with intravenous administration of Adenosine. During Adenosine administration the electrocardiogram showed 2 mm downsloping ST segment depression in particularly the (antero-) lateral leads (precordial leads 2 - 6). At that moment the patient experienced typical

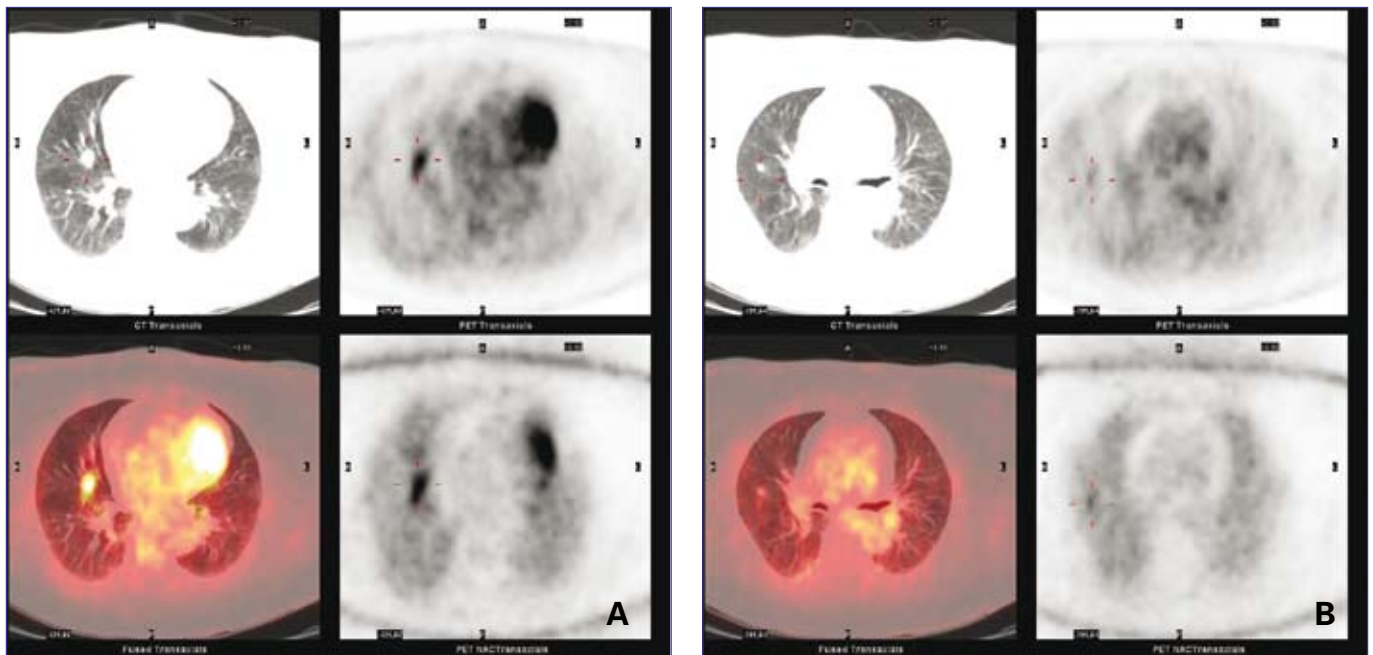


Figure 1. A and B show CT, PET and fused PET/CT images with FDG avidity in the two largest intrapulmonary nodules in the middle lobe.

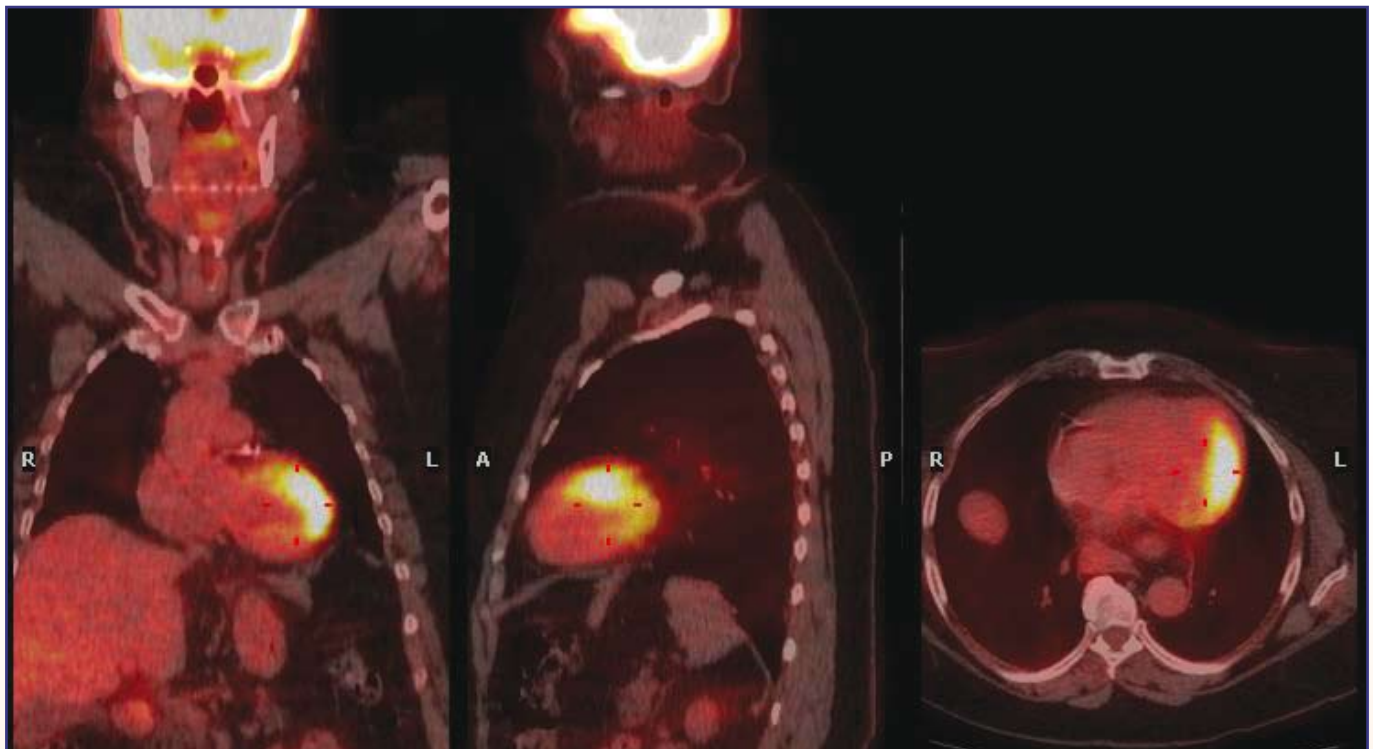


Figure 2. Coronal, sagittal and transaxial fused PET/CT images show a remarkable accumulation of FDG in the (antero-)lateral parts of the myocardial wall.

angina and dyspnea. The myocardial perfusion scintigraphy, with and without lowdose CT based attenuation correction, showed a large reversible perfusion defect, in the anterior and (antero-) lateral part of the left myocardial ventricle (figure 3). The

perfusion abnormalities coincided with wall motion abnormalities in the (antero-) lateral region leading to a slightly decreased left ventricular function post-stress and at rest (both 40%). The coronary angiography showed a right dominant coronary artery

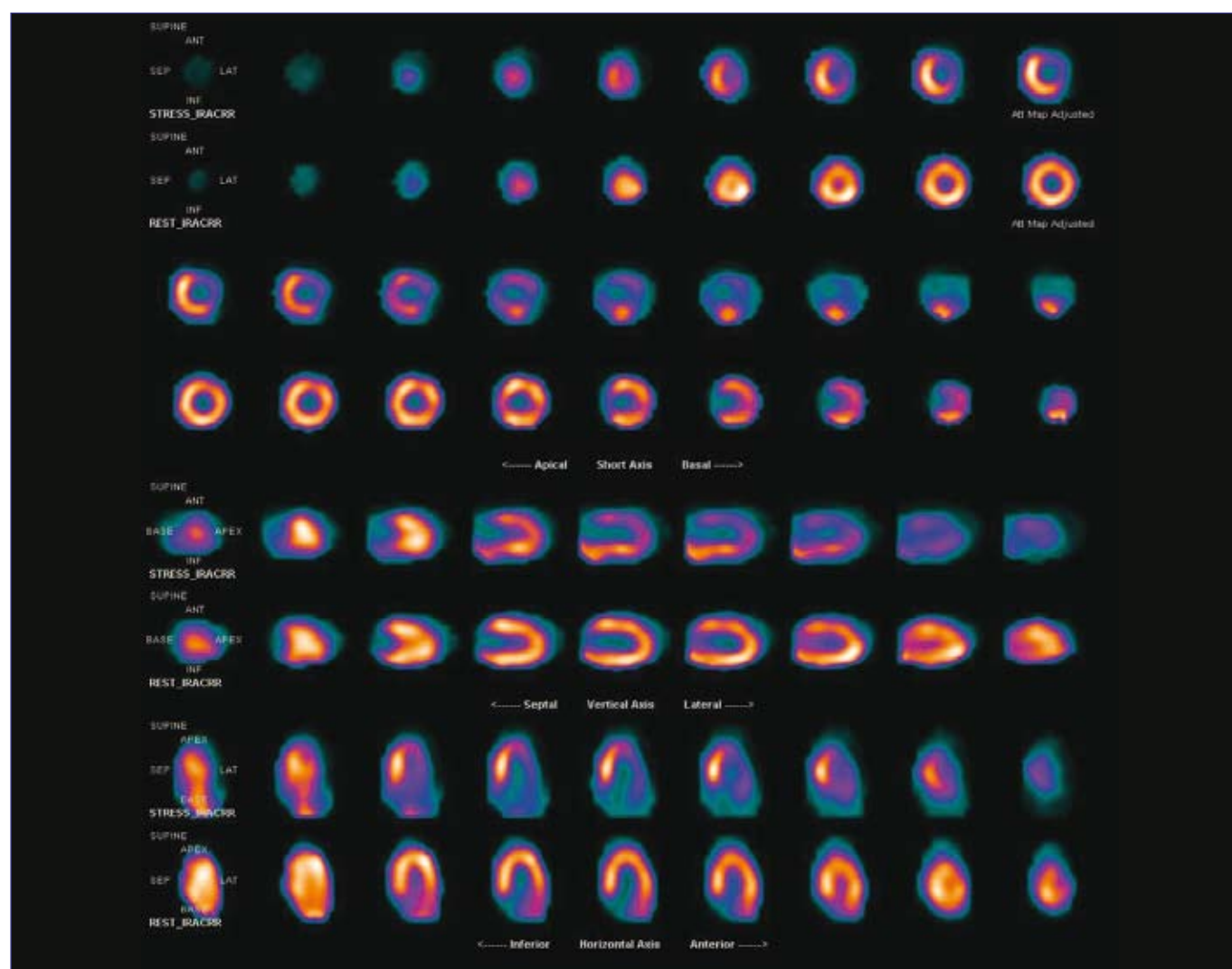


Figure 3. Myocardial perfusion scintigraphy shows a large reversible perfusion defect in the anterior and (antero-)lateral parts of the myocardium.

system with a significant stenosis in the margo obtusis 2 (MO2) branch of the ramus circumflex (RCX). In addition a second significant stenosis was found distally in the posterolateral branch of the right coronary artery (RCA). Meanwhile the patient was treated with antibiotics and 8 weeks after the ^{18}F -FDG PET/CT a repeat contrast enhanced CT of the chest was performed to see if there was any regression of the pulmonary lesions. In comparison to the contrast enhanced CT of the chest 10 weeks before, this CT scan showed an increased long axis diameter of the largest lesion in the lateral segment of the middle lobe from 10 mm to 21 mm, while the other lesions remained unchanged. This raised the suspicion of pulmonary malignancy. To confirm the diagnosis, however, the lesions were not accessible for a transthoracic needle aspiration. With these results, she was referred to a tertiary centre and accepted for Percutaneous Coronary Intervention (PCI) without stenting (balloon angioplasty) of the MO2 branch of the RCX and the posterolateral branch of the RCA, followed by a (diagnostic)

lobectomy of the middle lobe. The histological diagnosis of the noduli was bronchocentric granulomatosis, which is a rare benign lesion (1,2). The intrapulmonary ^{18}F -FDG avid nodules on the PET therefore showed to be false positive for malignancy.

Discussion

Glucose metabolism in the heart

Glucose is delivered to the myocardium through the coronary vasculature and transported into the cardiomyocyte by carrier-mediated membrane transport. Within the cytosol glucose is phosphorylated to glucose-6-phosphate (G6P) by hexokinase and depending on metabolic conditions directed towards energy production (glycolysis) and/or glucose oxidation) or storage (glycogen). Cardiac metabolism of G6P can also occur through the pentose phosphate pathway (purine nucleotide synthesis), although the flux through this pathway is small (3). Adenosine-5'-Triphosphate (ATP) is generated from anaerobic glycolysis (2 ATP) as well as aerobic glucose oxidation (38 ATP) and the total ATP

yield from glucose per extracted oxygen atom is energetically more advantageous than from free fatty acids (FFA). During moderate low-flow ischemia it has been demonstrated in animal experiments that myocardial glucose uptake plays an important role in preserving the viability of the tissue, although FFA continues to be the major source of energy. The relative contributions of glycolysis, glucose and FFA oxidation for energy production are related to the severity of ischemia. During severe myocardial ischemia, glycolysis is inhibited by accumulation of lactate and protons and substrate oxidation arrested while the tissue deteriorates (4). Myocardial glucose uptake during fasting is at rest at its minimum, suppressed by a high arterial concentration of FFA, but may be increased by exercise (5). The transition from the intense ^{18}F -FDG uptake of predominant glycolytic myocardial metabolism to the absence of ^{18}F -FDG uptake in case of a fatty acid metabolism is not entirely uniform, temporally nor regionally. Gropler et al. reported that myocardial accumulation of ^{18}F -FDG in the septum and anterior wall averaged 80% of that in the lateral and posterior walls in the subjects with regional uptake (6,7). Furthermore, the base of the heart is often the last to lose ^{18}F -FDG uptake. During resting state, in patients with stable exertional angina, the regional myocardial glucose utilization is homogeneously low and comparable with that of the healthy subjects (5). On the other hand, in patients with severe re-perfused myocardial injury, unstable angina, or ischaemic cardiomyopathy, the myocardial glucose utilization at rest is increased because the oxidative metabolism is reduced and glycolysis becomes the primary substrate for energy metabolism (8,9). However, since glucose metabolism in the fasting state is heterogeneous even in the normal myocardium (6,10), it is difficult to diagnose the presence of ischaemic myocardium by fasting ^{18}F -FDG-PET imaging alone. The clinical utility of ^{18}F -FDG as a scintigraphic marker of ischemia was a subject of considerable investigative effort in the 1980s. Increased glucose metabolism has long been identified as a hallmark of ischemic myocardium (11). Up-regulation of glucose uptake by the ischemic myocardium was shown to persist for hours to days, even after a brief episode of ischemia (11,12). He et al. expand on their prior observation by demonstrating that the exercise-induced metabolic switch to glucose may persist for 24 hours, despite restoration of blood flow at rest (13,14). This metabolic shift can be detected using metabolic imaging using labeled glucose and fatty acid analogs (15). Stimulation of α -adrenoreceptors during myocardial ischemia may result in an increased ^{18}F -FDG uptake (16). These experimental data provide support to the clinical observations of persistent metabolic changes after a transient episode of myocardial ischemia, for example, on the treadmill (12,17). Hence, increased regional ^{18}F -FDG uptake likely represents an adaptive response to myocardial ischemia, which may constitute a clinically accessible late metabolic signature of antecedent ischemia.

Conclusion

Increased regional ^{18}F -FDG uptake in the myocardial wall raises

suspicion for myocardial ischemia in the fasting myocardium and should indicate further diagnostic workup.

References

- Westhoff M, Welim B, Müller KM. Bronchocentric granulomatosis. *Pneumologie*. 2005;59:804-10
- Clee MD, Lamb D, Clark RA. Bronchocentric granulomatosis: a review and thoughts on pathogenesis. *Br J Dis Chest*. 1983;77:227-34
- Zimmer HG. Regulation of and intervention into the oxidative pentose phosphate pathway and adenine nucleotide metabolism in the heart. *Mol Cell Biochem*. 1996;160/161:101-9
- Kofoed KF. *Danish Medical Bulletin*. 2005;52:35-63
- Carnici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32:217-38
- Gropler RJ, Siegel BA, Lee KJ et al. Nonuniformity in myocardial accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in normal fasted humans. *J Nucl Med*. 1990;31:1749-56
- Fukuchi K, Ohta H, Matsumura K, Ishida Y. Benign variations and incidental abnormalities of myocardial FDG uptake in the fasting state as encountered during routine oncology positron emission tomography studies. *Br J Radiol*. 2007;80:3-11
- Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D et al. Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:336-47
- Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*. 1997;95:313-5
- Groot de M, Meeuwis AP, Kok PJ, Corstens FH, Oyen WJ. Influence of blood glucose level, age and fasting period on non-pathological FDG uptake in heart and gut. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:98-101
- Dou KF, Yang MF, Yang YJ, Jain D, He ZX. Myocardial ^{18}F -FDG uptake after exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2008;49:1986-91
- He ZX, Shi RF, Wu YJ et al. Direct imaging of exercise-induced myocardial ischemia with fluorine-18-labeled deoxyglucose and Tc-99m-sestamibi in coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108:1208-13
- Dou K-F, Yang M-F, Yang Y-J, Jain D, He Z-X. Myocardial ^{18}F -FDG uptake after exercise-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2008;49:1986-91
- Dilsizian V. ^{18}F -FDG Uptake as a Surrogate Marker for Antecedent Ischemia. *J Nucl Med*. 2008;49:1909-11
- Knuuti J, Tuunanen H. Metabolic imaging in myocardial ischemia and heart failure. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:168-76
- Egert S, Nguyen N, Schwaiger M. Contribution of α -adrenergic and β -adrenergic stimulation to ischemia-induced glucose transporter (GLUT) 4 and GLUT1 translocation in the isolated perfused rat heart. *Circ Res*. 1999;84:1407-15
- Dilsizian V, Bateman TM, Bergmann SR, et al. Metabolic imaging with b-methyl-p-[123I]-iodophenylpentadecanoic acid identifies ischemic memory after demand ischemia. *Circulation*. 2005;112:2169-74

**Dr. P. Cheebsumon**

15 februari 2012
VU medisch centrum
Amsterdam

Promotor:
Prof. dr. A.A. Lammertsma

Co-promotoren:
Prof. dr. R. Boellaard
Dr. F.H.P. van Velden

Quantification and tumour delineation in PET

Positron emission tomography (PET) is a non-invasive functional imaging modality that can provide information about metabolic, physiological and molecular processes in (tumour) tissue. There is an increasing interest in using multimodality imaging devices (e.g. PET/CT) to delineate the gross tumour volume (GTV) for advanced radiotherapy techniques (i.e. intensity-modulated radiation therapy) or to assess metabolic volume for response assessment.

For radiotherapy purposes, accurate tumour delineation is vital in order to generate a highly conformal radiation dose distribution within the target area, thereby sparing surrounding normal tissue and allowing a higher radiation dose to the most active part of the tumour. Various techniques to determine GTV boundaries using PET have been proposed, ranging from manual delineation to (semi-)automatic methods. To reduce the large inter-observer variation associated with manual delineation, (semi-)automatic delineation methods have been proposed. Apart from delineating tumour volume, quantitative measures of the metabolic tumour volume are also important when analysing clinical PET studies. Many methods are used ranging from simplified methods to full kinetic analysis, which is the most quantitative measure of the metabolic rate of glucose (chapter 2). However, full kinetic analysis requires both a dynamic PET scan and an arterial plasma input function, which can be measured directly using an automatic online blood sampling device and/or manual blood samples. A commonly used simplified method is the standardized uptake value (SUV). This method requires only a static PET scan and no plasma input function is needed. Arterial cannulation is less convenient for patients and not always possible in patients undergoing multiple courses of chemotherapy. There are, however, several limitations related to the use of SUV, such as dependency on patient preparation, image reconstruction and image analysis procedures.

In this thesis the validity of metabolic tumour volumes derived using various types of (semi-)automatic tumour delineation methods was investigated. This validation included (1) simulations (chapter 3) and clinical test-retest studies (chapter 4) to assess performance for varying image related parameters, (2) a comparison of the maximum diameters obtained from metabolic tumour volumes with those obtained

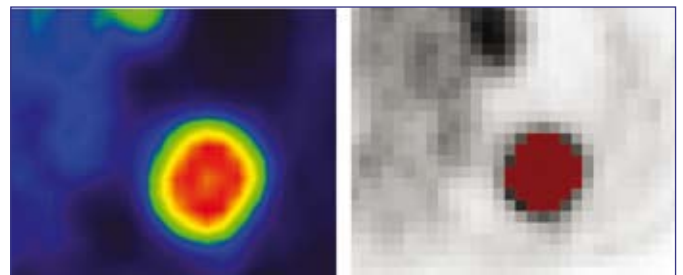


Figure. Example of a volume of interest (right) obtained by applying a (semi-)automatic tumour delineation method to a lung tumour image (left). This (semi-)automatic tumour delineation method takes the signal to background ratio into account.

from pathology (chapter 5), and (3) a comparison of metabolic volumes derived from SUV analysis with those derived from full tracer kinetic analysis (chapter 6).

This thesis showed that performance of several (semi-) automatic tumour delineation methods depends on various imaging characteristics associated with different image reconstruction settings and filtering, contrast/noise levels and spatial resolutions and tumour characteristics. Fortunately, (semi-)automatic tumour delineation methods that take local signal to background ratio into account provided good results for defining the (metabolically) active part of lung tumours (figure). In addition, these methods showed good agreement with pathology (gold standard), and provided the most consistent results between SUV and Patlak images. Taken together, these results indicate that careful optimization of imaging parameters and delineation methods is needed when using metabolic volume as a response assessment parameter. 

Oldelft Benelux Medical Solutions

Mediso AnyScan: de eerste klinische SPECT-CT-PET scanner...



...een unieke oplossing binnen de nucleaire geneeskunde.

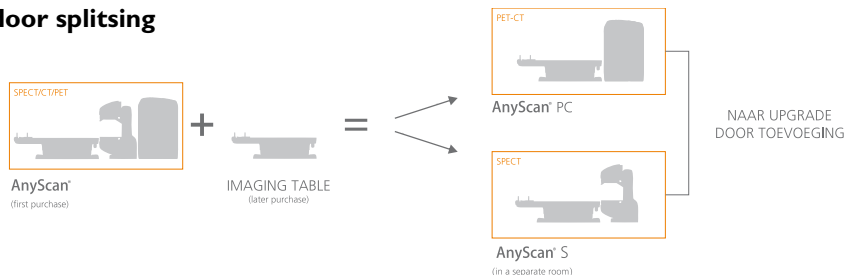
Basis configuraties



Upgrade door toevoeging



Upgrade door splitsing



Oldelft Benelux heeft reeds meer dan 80 jaar ervaring in de verkoop en service van diagnostische apparatuur en innovatieve healthcare ICT systemen. Zij heeft zich ontwikkeld van producent van apparatuur naar System Integrator en Service Provider voor ziekenhuizen en zorginstellingen.

Met **Mediso** levert Oldelft Benelux het hele spectrum aan gamma camera's; van kleine enkelkops, tot geavanceerde SPECT-CT-PET combinaties.

Voor meer informatie omtrent de **Mediso** oplossingen kunt u contact opnemen met uw accountmanager, of stuur een e-mail naar info@oldelftbenelux.nl.

Overzicht van HOVON trials bij agressief B-cellymfoom waarbij evaluatie met PET/CT en/of consolidatie met radio-immunotherapie (Zevalin®): HOVON 84 en HOVON 85 studie

coördinatoren HOVON 84	participerende centra	patiëntenaantal
Dr. P.J. Lugtenburg Dr. J. Zijlstra	80 centra in België, Denemarken en Nederland	600

In de westerse wereld neemt de incidentie van het non-Hodgkin lymfoom toe. In Nederland wordt deze diagnose momenteel meer dan 2500 maal gesteld, waarbij het in 30% een diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL) betreft. De standaard behandeling bestond decennia lang uit 6 tot 8 kuren CHOP-chemotherapie, gegeven met een interval van 3 weken. Rituximab (Mabthera®) is een monokonaal antilichaam dat specifiek gericht is tegen het CD20-antigeen dat voorkomt op de rijpe B-cellen en de meeste B-cel maligniteiten. Een Franse studie bij oudere patiënten met DLBCL liet zien dat toevoeging van rituximab aan driewekelijks CHOP (R-CHOP21) de prognose aanzienlijk doet verbeteren. Inkorten van het CHOP schema van 3 naar 2 weken leidde in een Duitse studie tot een vergelijkbare verbetering.

In Nederland loopt momenteel de **HOVON 84 studie (Randomized phase III study, early rituximab intensification in combination with CHOP14 followed by rituximab-maintenance in patients with DLBCL)**, een gerandomiseerde fase III bij patiënten met een DLBCL. Deze studie is er op gericht de resultaten van de bovengenoemde studies verder te verbeteren. Dit wordt op twee manieren nagestreefd. Ten eerste wordt intensivering van rituximab door wekelijkse toediening in de eerste vier R-CHOP-14 kuren vergeleken met de standaard R-CHOP-14. Vervolgens wordt bij patiënten die na acht kuren een complete remissie hebben bereikt, onderzocht of een onderhoudsbehandeling met rituximab het aantal recidieven verder kan verminderen. Figuur 1 geeft de opzet van de studie weer. Responseevaluatie vindt plaats na vier en acht kuren door middel van CT en FDG-PET scan. PET/CT-scans dienen te worden gemaakt volgens

de richtlijnen van de EANM. Patiënten van achttien tot en met tachtig jaar met een CD20-positief DLBCL stadium II-IV (volgens Ann Arbor) worden geïncludeerd in deze studie. In samenwerking met de Belgische en Deense lymfoomgroepen (totaal meer dan tachtig centra) worden in totaal 600 patiënten geïncludeerd. Dit aantal zal waarschijnlijk medio 2012 worden bereikt. PET/CT scans worden centraal gereviewed door vijf nucleair geneeskundigen die participeren in de HOVON Imaging werkgroep.

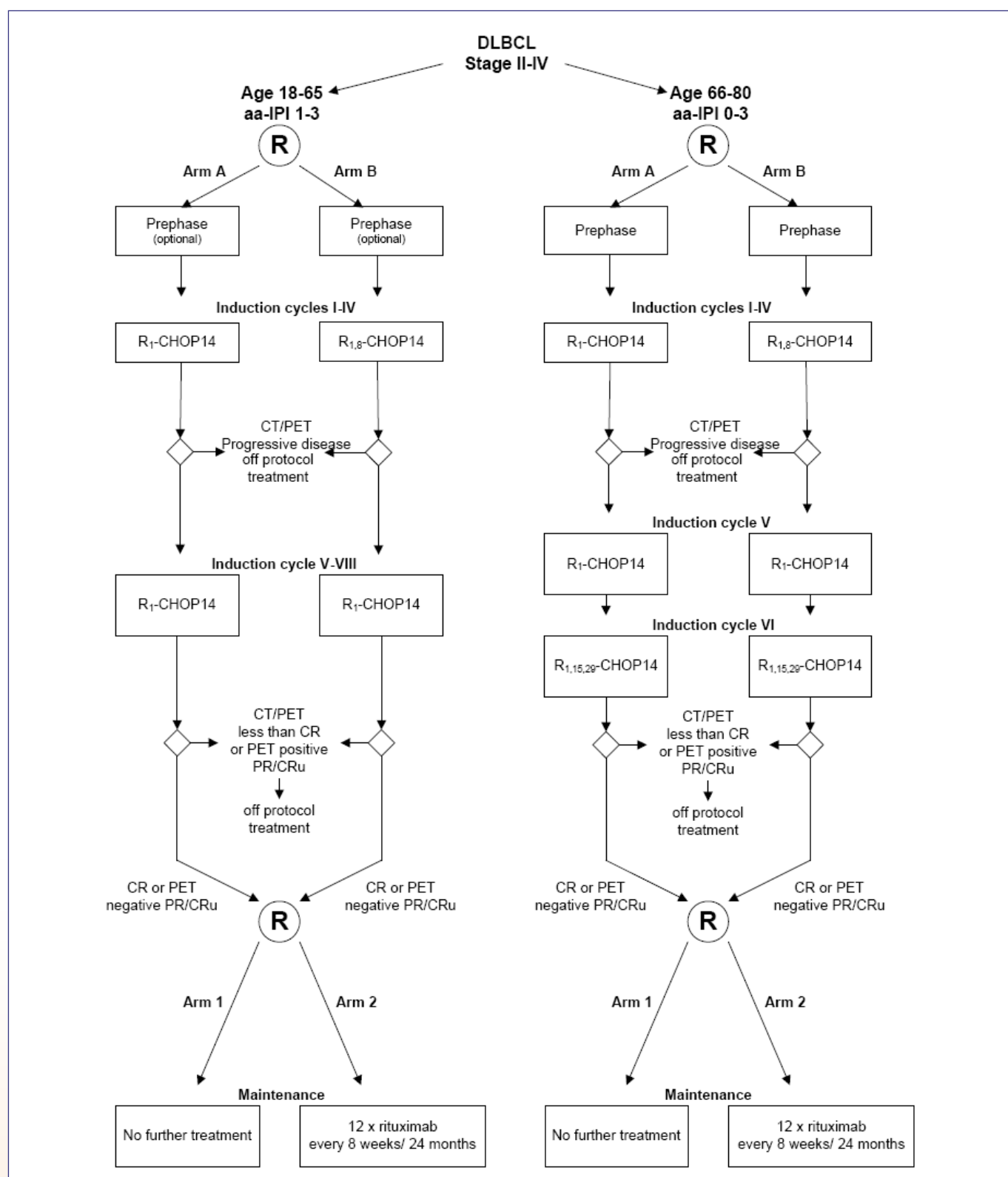
Verdere informatie kunt u opvragen via:

Dr. Elly Lugtenburg, internist-hematoloog, ErasmusMC Rotterdam, p.lugtenburg@erasmusmc.nl

Dr. Josée Zijlstra, internist-hematoloog, VU medisch centrum Amsterdam, j.zijlstra@vumc.nl

Zoals boven beschreven is de prognose van DLBCL aanzienlijk verbeterd sinds de toevoeging van rituximab aan CHOP-chemotherapie (R-CHOP). Bij een aanzienlijk deel van de patiënten treedt echter nog steeds een recidief op, of blijkt de ziekte primair refractair te zijn. Voor ouderen is een in opzet curatieve behandeling met intensieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie veelal niet haalbaar wegens toxiciteit. Met tweedelijs chemotherapie wordt slechts een kortdurende respons bereikt bij een minderheid van de patiënten. Jongeren die niet in aanmerking komen voor of recidiveren na een autologe stamceltransplantatie, hebben eveneens een slechte prognose.

Radio-immunotherapie met Yttrium-90-gelabeld ibritumomab tiuxetan (Zevalin) is een compositie van het anti-CD20 muizenmonokonaal ibritumomab dat door de chelator tiuxetan verbonden is aan yttrium-90. Behandeling met Zevalin



Figuur 1. Opzet HOVON 84 studie

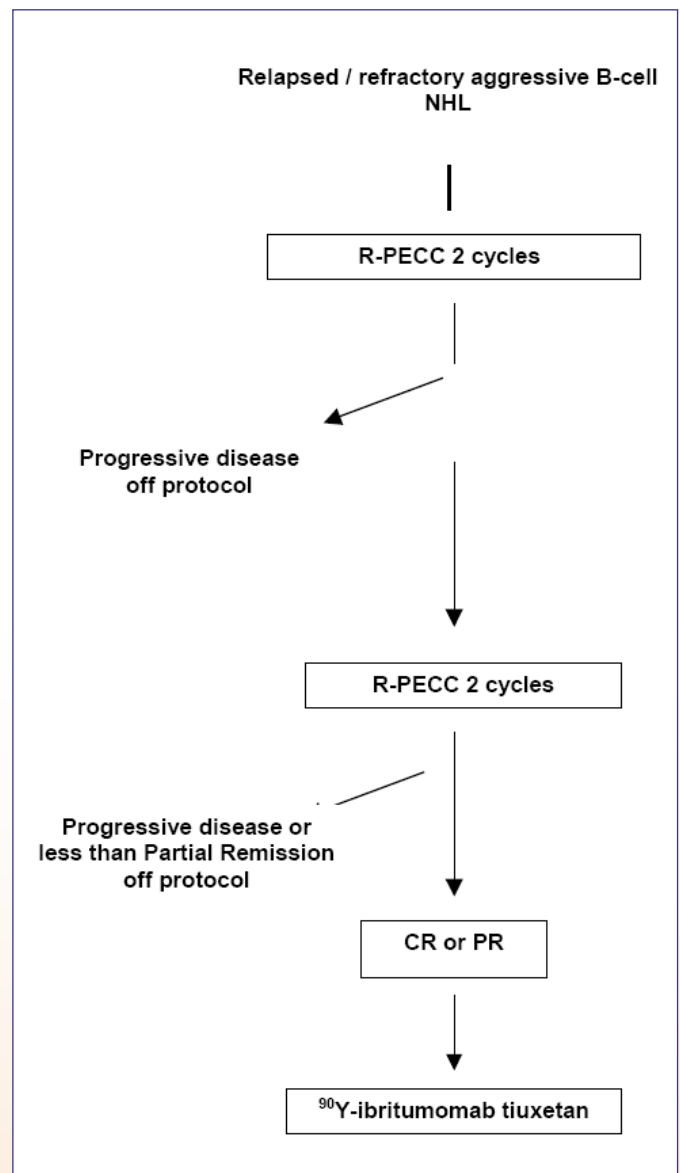
wordt over het algemeen goed verdragen. De voornaamste toxiciteit treedt op in het beenmerg, met als gevolg passagère granulocytopenie en vooral trombocytopenie. Zevalin is in Europa geregistreerd voor de behandeling van het folliculair lymfoom als consolidatietherapie na eerstelijns remissie-

inductiebehandeling en na rituximab in de recidiefsituatie. Bij het diffuus grootcellig B-cellymfoom worden met Zevalin bemoedigende resultaten behaald, als monotherapie in de recidiefsituatie en als consolidatietherapie na (R)-CHOP.

coördinatoren HOVON 85	participerende centra	patiëntenaantal
Dr. P.J. Lugtenburg Dr. G.W. van Imhoff Dr. R.E. Brouwer	28 centra	65

De **HOVON 85 studie (Phase II study on the feasibility and efficacy of consolidation with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma having achieved partial or complete remission after induction with rituximab-PECC chemotherapy)** is een fase II-studie bij patiënten met een recidief of refractair agressief B-cellymfoom. De opzet van de studie is simpel. Inductiebehandeling vindt plaats met 4-wekelijkse rituximab (R)-PECC-kuren. De PECC-kuur bestaat volledig uit orale chemotherapie. Rituximab wordt toegediend op dag 1 van de kuur. Patiënten met progressieve ziekte na 2 kuren gaan uit de studie, alle andere patiënten ontvangen 4 kuren. Na de inductiebehandeling worden patiënten met een complete of partiële respons behandeld met Zevalin als consolidatietherapie. De tijd tussen de laatste R-PECC-kuur en de Zevalin-consolidatie is gedefinieerd op 6 tot 12 weken. Evaluatie van de respons vindt plaats na 2 kuren (CT-scan), 4 kuren (CT- en PET-scan) en 8 weken na de Zevalin-consolidatie (CT- en PET-scan). Deze PET/(CT) scans moeten worden gemaakt volgens de richtlijnen van de EANM. De primaire eindpunten van de studie zijn 'failure free survival' en toxiciteit na Zevalin. Figuur 2 geeft de opzet van de studie weer.

Patiënten vanaf 18 jaar met een CD20-positief refractair of recidief agressief B-cellymfoom kunnen aan de HOVON 85-studie meedoen als ze op grond van hun leeftijd of algehele conditie niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. In deze fase II-studie, waaraan 28 centra meedoen, worden 65 patiënten geïncludeerd. Studie coördinator: Dr. Elly Lugtenburg, internist-hematoloog, ErasmusMC Rotterdam, p.lugtenburg@erasmusmc.nl Meer details over het protocol zijn te vinden op de website van HOVON.



Figuur 2. Opzet HOVON 85 studie

Voor verdere informatie zie:
www.hovon.nl



Recidief gedifferentieerd schildkliercarcinoom: richting gepersonaliseerde behandeling gebaseerd op functionele tumorkarakteristieken met PET (THYROPET Studie)

Drs. J.W. Kist, namens de THYROPET studie groep*

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, NKI-AvL

Gedifferentieerd schildkliercarcinoom is de meest voorkomende endocriene tumor met een incidentie van 1/100.000 per jaar voor mannen en 3/100.000 per jaar voor vrouwen. In Nederland zijn er jaarlijks ongeveer 400 nieuwe patiënten (1). Ondanks dat recidieven frequent worden gediagnosticeerd, heeft gedifferentieerd schildkliercarcinoom vaak een indolent beloop en is de 10-jaars overleving voor de gehele groep uitstekend (>90-95%) (2,3).

De initiële follow-up van patiënten behandeld voor gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC) bestaat primair uit meting van Thyreoglobuline (Tg) in combinatie met echografie van de hals. Bij een vermoeden op een recidief op basis van het Tg en negatieve echografie wordt volgens de huidige Nederlandse richtlijn geadviseerd een 'blinde' therapeutische dosis jodium-131 (^{131}I) te geven (figuur 1) (4). Deze strategie is echter niet voor alle patiënten effectief: in circa 40% van de gevallen zien we een negatieve posttherapie scan (5,6). In deze gevallen is de therapie ineffectief en leidt het tot onnodige kosten. Daarnaast geeft het stralingsbelasting, bijwerkingen voor de patiënt (hypothyreoïdie, misselijkheid, sialitis ten gevolge van ^{131}I) en sociale problemen door de stralingshygiënische leefregels.

Recent onderzoek met Jodium-124 (^{124}I) – PET/CT heeft een hoge sensitiviteit voor jodium-opnemend DTC en een hoge voorspellende waarde voor ineffectieve ^{131}I therapie laten zien (7,8). Negatieve ^{124}I PET zou futiele ^{131}I therapie kunnen voorkomen, terwijl positieve ^{124}I PET de ziekte beter kan stadiëren en ^{131}I therapie kan optimaliseren. Omgekeerd heeft ^{18}F -FDG PET juist een hoge sensitiviteit voor jodium-negatief DTC. Negatieve ^{18}F -FDG PET voorspelt een goede prognose, terwijl positieve ^{18}F -FDG PET slechte respons op ^{131}I therapie voorspelt en ook behulpzaam is bij de staging. Tevens kunnen met ^{18}F -FDG-PET laesies geïdentificeerd worden die mogelijk toegankelijk zijn voor alternatieve therapie (resectie, radiotherapie en/of systemische therapie) (9,10). Indien de studie aan kan tonen dat de combinatie van beide PET modaliteiten dezelfde negatief voorspellende waarde heeft als de post-therapie whole-body scintigrafie dan kan in de toekomst, bij een patiënt bij wie de ^{124}I PET positief is

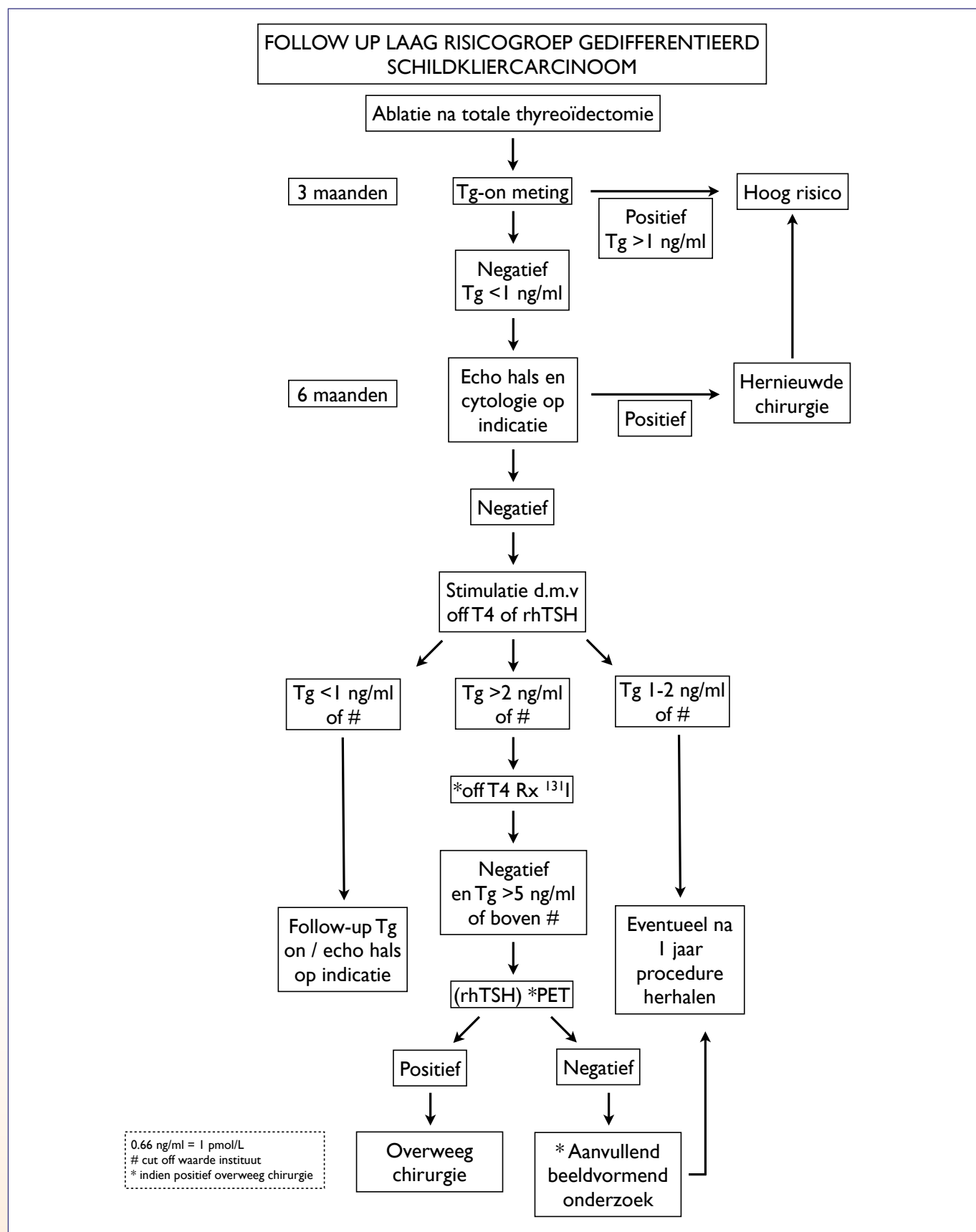
en de ^{18}F -FDG PET negatief is, onderbouwd een ^{131}I therapie gegeven worden. In het tegenovergestelde geval van een positieve ^{18}F -FDG PET en een negatieve ^{124}I PET zou een andere behandelmodaliteit kunnen worden overwogen. Dus is het aannemelijk dat de combinatie van ^{124}I PET en ^{18}F -FDG PET bij een biochemisch vermoeden op een recidief het te volgen beleid kan beïnvloeden.

Het is mogelijk ^{124}I PET scans te maken na het onttrekken met schildklierhormoon of na stimulatie met recombinant TSH. Er is echter beperkte kennis beschikbaar of dit voor de beeldvorming verschil maakt. Een retrospectieve studie suggereert dat beide methoden tot een vergelijkbaar resultaat komen (11). Prospectieve data uit een groot cohort ontbreken echter.

De opname van ^{124}I en ^{18}F -FDG in de schildklierkankercel is gerelateerd aan zijn histopathologische karakteristieken. ^{124}I opname is gerelateerd aan de expressie van de natrium-jodium-symporter (12). Er zijn aanwijzingen dat de expressie van hexokinase-I in de primaire tumor voorspellend is voor de opname van FDG in een metastase van DTC (13). De relatie tussen de beeldvorming – ^{18}F -FDG PET en ^{124}I PET – en de histopathologische kenmerken van de tumor is echter nog niet in grote prospectieve series onderzocht.

De THYROPET studie is een prospectieve observationele multicenter studie en beoogt de waarde vast te stellen van gecombineerde ^{124}I PET en ^{18}F -FDG PET voor het voorkomen van ineffectieve 'blinde' therapie met ^{131}I . Secundaire doelen zijn onderbouwing van de functionele beeldvorming met histopathologie, het optimaliseren en standaardiseren van de nieuwe ^{124}I techniek tijdens de introductie in Nederland en vergelijking van ^{124}I PET na rhTSH stimulatie en na het onttrekken van schildklierhormoon gecombineerd met een jodium armdieet. De in- en exclusiecriteria staan vermeld in tabel 1.

Geïnccludeerde patiënten zullen voorafgaand aan de blinde ^{131}I therapie een ^{124}I - en een ^{18}F -FDG PET/CT ondergaan. De resultaten van de scans zullen worden gecorreleerd met de



Figuur 1. Richtlijn schildkliercarcinoom 2006 www.oncoline.nl

Inclusiecriteria
1. Gedifferentieerd schildkliercarcinoom in de voorgeschiedenis 2. Behandeld middels totale thyreoïdectomie en ablatie therapie met ^{131}I 3. Gepland voor blinde hoge dosis ^{131}I behandeling op basis van een biochemische verdenking (thyroglobuline >2 ng/ml) op terugkeer van het schildkliercarcinoom 4. Echografie van de hals < 2 maanden voor inclusie
Exclusiecriteria
1. Leeftijd < 18 jaar 2. Zwangerschap 3. Wilsonbekwame personen 4. CT met jodiumhoudend contrast < 4 maanden voor inclusie 5. ^{131}I behandeling < 12 maanden voor inclusie 6. Indicatie voor andere behandelmodaliteit (bijv. chirurgie) in het geval van een positieve echo van de hals, radiotherapie, embolisatie of chemotherapie

Tabel 1. In- en exclusiecriteria

therapieresultaten, om zo tot selectiecriteria te komen die in de toekomst helpen bij het beslissen of een patiënt al dan niet een geschikte kandidaat is voor behandeling met ^{131}I . In geselecteerde centra zullen patiënten ook aanvullende scans ondergaan tijdens de therapie om optimalisatie van de therapie te evalueren, en/of extra scans na 6 maanden om de respons op lesie-basis te correleren met de vastgestelde tumorkarakteristieken. In tabel 2 treft u het tijdschema van de studie aan voor de proefpersonen.

Alle scans zullen door een centrale review commissie afzonderlijk beoordeeld worden. Indien er binnen deze commissie verschillen bestaan over de interpretatie van de scan zal in een gezamenlijk overleg consensus worden bereikt.

De studie wordt mede ondersteund door Cyclotron B.V., waardoor de ^{124}I voor deelnemende centra gratis verstrekt kan worden. Vanwege deze studie zal Genzyme trachten de beschikbaarheid van Thyrogen® in Nederland te optimaliseren. De Thyrogen injecties vallen doorgaans binnen de vergoeding van de zorgverzekeraars en leveren dus geen extra kosten op. In voorkomende gevallen worden gemaakte kosten voor Thyrogen vergoed. Vanuit het VUmc zullen fysici ondersteuning bieden bij het kalibreren van de scanners voor de ^{124}I -PET scans. Elk centrum moet geaccrediteerd zijn voor het werken met ^{124}I en ^{18}F -FDG. Een trialcoördinator van het

Tijdschema
Inclusie op basis van verhoogd Thyroglobuline: - Dag 1: Toediening rhTSH bij patiënt thuis - Dag 2: Toediening rhTSH bij patiënt thuis - Dag 3: Serum Tg and TSH ^{18}F-FDG-PET scan Direct na de scan: toediening 74 MBq ^{124}I - Dag 4: ^{124}I -PET scan 1 (diagnostiek) Serum Tg - Dag 7: ^{124}I -PET scan 2 (dosimetrie) Geplande ^{131}I therapie: - Dag -28: Levothyroxine onttrekken gedurende 4 weken, of totdat TSH>25 mIE/l - Dag -7: Start jodium arm dieet - Dag 1: Serum Tg and TSH 7400 MBq ^{131}I oraal of intraveneus (behandeldosis) 74 MBq ^{124}I intraveneus - Dag 2: ^{124}I -PET scan 3 - Dag 5: ^{124}I -PET scan 4 - Dag 8: Post-therapie scan whole body ^{131}I scintigraphy Follow-up beeldvorming 6 maanden na ^{131}I therapy: - Dag 1: Toediening rhTSH bij patiënt thuis - Dag 2: Toediening rhTSH bij patiënt thuis - Dag 3: Serum Tg and TSH ^{18}F-FDG-PET scan * Direct na de scan: toediening 74 MBq ^{24}I * - Dag 4: ^{124}I -PET scan * - Later: Resectie of radiotherapie van niet reagerende tumorlocalisaties indien geïndiceerd.
Legenda: BOLD: in elk centrum bij iedere patient / <i>Italic:</i> alleen uit te voeren in geselecteerde centra / *: Alleen uit te voeren indien eerdere scan positief

Tabel 2 .Studie flow-chart

NKI-AvL en de arts-onderzoeker Jakob Kist zullen helpen bij het aanvragen van de lokale uitvoerbaarheidsverklaring. De case report forms (CRF) zullen web-based ingevuld kunnen worden.

Inmiddels hebben reeds met veel succes twee scholingsdagen plaatsgevonden voor de coördinatoren van de deelnemende centra. De eerste patiënten worden naar verwachting in het eerste kwartaal van 2012 geïncubeerd.

Voor meer informatie:

<http://www.thyropet.nl>

Drs. J.W. Kist, arts onderzoeker

Telefoonnummer: +3120 512 74 15 / +316 418 530 04

E-mail: j.kist@nki.nl

*** THYROPET studie groep:**

Dr. J.P. de Boer, internist oncoloog, NKI-AvL
 Dr. M.C. Huisman, fysicus, VUmc
 Prof. dr. O.S. Hoekstra, nucleair geneeskundige, VUmc
 Dr. D. Huysmans, nucleair geneeskundige, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
 Dr. B. de Keizer, nucleair geneeskundige, UMC Utrecht
 Dr. J.M.H. de Klerk, nucleair geneeskundige, MMC Amersfoort
 Dr. E.G.W.M. Lentjes, klinisch chemicus, UMCU
 Prof. dr. J. Morreau, patholoog, LUMC
 Prof. dr. J.W.A. Smit, internist endocrinoloog, LUMC
 Dr. M.P.M. Stokkel, nucleair geneeskundige, NKI-AvL
 Dr. H. van Tinteren, statisticus, NKI-AvL
 Dr. W.V. Vogel, nucleair geneeskundige, NKI-AvL

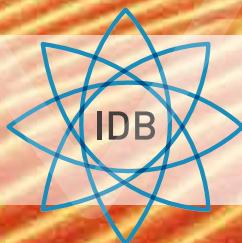
Referenties

1. <http://www.cijfersoverkanker.nl/>; Nederlandse kankerregistratie. IKNL; 2011
2. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1999;9:421-7
3. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1447-63
4. <http://www.oncoline.nl/>; Richtlijn schildklierkarcinoom. IKNL Editie 2006
5. van Tol KM, Jager PL, de Vries EGE et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:589-96
6. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric ¹³¹I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative ¹³¹I whole-body scanning results? *J Nucl Med*. 2005;46:1164-70
7. Lubberink M, Abdul Fatah S, Brans B, Hoekstra OS, Teule GJJ. The role of ¹²⁴I-PET in diagnosis and treatment of thyroid carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52:30-6
8. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of ¹²⁴I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:48-56
9. Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM et al. Clinical and pathological factors related to ¹⁸F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2006-13
10. Bannas P, Derlin T, Groth M et al. Can ¹⁸F-FDG-PET/CT be generally recommended in patients with differentiated thyroid carcinoma and elevated thyroglobulin levels but negative I-¹³¹ whole body scan? *Ann Nucl Med*. 2011: in press
11. Freudenberg LS, Frömke C, Petrich T et al. Thyroid remnant dose: ¹²⁴I-PET/CT dosimetric comparison of rhTSH versus thyroid hormone withholding before radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 ;118:393-9
12. Filetti S, Bidart JM, Arturi F et al. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol*. 1999;141:443-57
13. Hooft L, van der Veldt AAM, van Diest PJ et al. ¹⁸Ffluorodeoxyglucose uptake in recurrent thyroid cancer is related to hexokinase expression in the primary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:328-34

Draxmibi® 1mg

Kit for radiopharmaceutical preparation

- Up to 11.1 GBq (300 mCi) of Tc-99m per vial
- 10 hours stability post reconstitution
- 5 vial kit
- Vial of 10 ml



IDB Holland bv
From Atom to Image

Wetenschappelijke Vergadering van de NVNG

Maastricht, 25 november 2011

In vivo selection of non-small cell lung cancer patients with activating mutations in the epidermal growth factor receptor using ^{11}C -erlotinib and positron emission tomography

Bahce I^{1,2}, Lubberink M², Van der Veldt AAM², Yaqub M², Windhorst AD², Schuit RC², Thunnissen E³, Heideman DAM³, Postmus PE¹, Lammertsma AA², Smit EF¹, Hendrikse NH^{2,4}

Departments of ¹Pulmonology, ²Nuclear Medicine and PET Research, ³Pathology and ⁴Clinical Pharmacology and Pharmacy, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands

Introduction

Approximately 10% of patients with adenocarcinoma of the lung have an activating mutation in the tumour epidermal growth factor receptor (EGFR). These patients, usually presenting with advanced disease stage, are best treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), such as erlotinib. Detection of EGFR mutations, however, remains a challenge, because representative tumour tissue is needed for molecular pathology. Based on the fact that mutated EGFR has higher affinity for EGFR TKIs than wild type (WT) EGFR, the purpose of the present study was to investigate whether *in vivo* measurement of tumour uptake of carbon-11 (^{11}C -erlotinib using positron emission tomography (PET) enables identification of tumours with mutated EGFR.

Methods

Ten non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, 5 with activating EGFR mutations and 5 with WT EGFR were scanned twice (test-retest). Each procedure included a low-dose computed tomography (CT) scan, a 10 min oxygen-15 (^{15}O)- H_2O dynamic PET scan (370 MBq) and a 1 h ^{11}C -erlotinib dynamic PET scan (370 MBq, >18.5 GBq/ μmol , >98% (radio)chemical purity). Scan data were analysed using tracer kinetic modelling and volume of distribution (V_T , unit less) of ^{11}C -erlotinib was used as outcome measure. Correlation between ^{11}C -erlotinib V_T and erlotinib therapy response was evaluated. In addition, EGFR expression was assessed using immune histochemistry and tumour blood flow obtained from ^{15}O - H_2O PET.

Results

Tumour uptake of ^{11}C -erlotinib was significantly higher in

the mutated group (median V_T = 1.70; range 1.33-2.30) than in the WT group (median V_T = 1.18; range 0.75-1.34; p = 0.03). Tracer ^{11}C -erlotinib uptake correlated with tumour response to subsequent erlotinib treatment, as only high uptake tumours responded to treatment. High EGFR expression was observed in all 5 patients with EGFR mutations and in 4 of the WT group. Differences in ^{11}C -erlotinib V_T were not associated with tumour blood flow, as tumour blood flow did not significantly differ between groups (p = 0.11). Good reproducibility of both ^{11}C -erlotinib V_T and tumour blood flow was seen for all patients (intra class correlation coefficients of 0.79 and 0.81, respectively).

Conclusion

^{11}C -erlotinib PET can discriminate tumours with activating EGFR mutations from those with WT EGFR. This novel imaging technique shows promise as a non-invasive *in vivo* means of selecting patients who will benefit from TKI therapy.

Benign pulmonary lesions found by ^{18}F -FDG PET/CT in a fast track assessment of suspected lung cancer

Van der Pas VR¹, Fanggiday JC¹, Tiehuis AM¹, Dalinghaus WH², Schaefer CM¹, De Klerk JMH¹

Departments of ¹Radiology and Nuclear Medicine and ²Pulmonology, Meander Medical Centre, Amersfoort, the Netherlands

Introduction

The aim of this study was to evaluate the frequency of benign pulmonary lesions using fluor-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) in an outpatient fast track assessment of suspected lung cancer.

Methods

A prospective study was performed in 212 patients. The patients were referred for fast track assessment due to an abnormal chest x-ray and a clinical suspicion of a pulmonary malignancy between December 2007 and November 2010. The fast track consists of whole body ^{18}F -FDG PET/CT, bronchoscopy, pulmonary function test and electrocardiography on a single day. The benign nature of lesions was confirmed using either histopathological evaluation or resolution of the abnormality on follow-up.

Results

212 patients were included. 63.7% was male and median age was 66.0 years. 51.6% was an active smoker and 37.7% had a smoking history. A non-malignant diagnosis was made in 32 patients (15.1%) with 51.3% being male and a median age of 62.0 years. 46.9% was an active smoker and 28.2% had a smoking history (see table 1). A malignancy was considered unlikely in 17 patients (53.1%) based on PET/CT alone, while it was considered probable in 9 patients (28.1%). A PET/CT diagnosis of pneumonia was made in 47.4%. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and diagnostic accuracy were 98.9%, 53.1%, 92.2%, 89.5% and 91.2% respectively.

Conclusion

Benign pulmonary lesions are not uncommon in this outpatient fast track setting for suspected lung cancer. The PPV, NPV and sensitivity of ^{18}F -FDG PET/CT for pulmonary malignancy are high, while the specificity is low.

Table 1. Final diagnosis of the benign lesions

Diagnosis	Number of patients (n=32)
Pneumonia	19
Cryptogenic organising pneumonia	2
Granulomatous diseases	
Tuberculosis	2
Sarcoidosis	1
Sarcoid-like disease	1
Granulomatosis with polyangiitis	1
Other diagnosis	
Amyloidosis	1
Inflammatory pseudotumour	1
No final diagnosis; malignancy excluded	4

Differences in metabolism between adeno- and squamous cell non-small cell lung carcinomas according to GLUT1 and MCT4 expression

Meijer TWH¹, Schuurbijs OCJ², Kaanders JHAM¹, Looijen-Salamon MG³, De Geus-Oei LF⁴, Verhagen AFTM⁵, Lok J¹, Van der Heijden HFM², Rademakers SE¹, Span PN¹, Bussink J¹

Departments of ¹Radiation Oncology, ²Pulmonary Diseases, ³Pathology, ⁴Nuclear Medicine and ⁵Cardiothoracic Surgery, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

Introduction

Hypoxia leads to changes in tumour cell metabolism such as increased glycolysis. In this study, we examined the spatial distribution of the glycolysis and hypoxia related markers glucose transporter 1 (GLUT1) and monocarboxylate transporter 4 (MCT4) expression in relation to the vasculature in stage I, II and resectable stage IIIA non-small cell lung carcinomas (NSCLC). Furthermore, associations of these markers with survival were investigated.

Methods

GLUT1 and MCT4 expression were determined in 90 NSCLC fresh frozen biopsies using immunohistochemical techniques and a computerised image analysis system. Markers were analysed for adenocarcinomas (n=41) and squamous cell carcinomas (n=34) separately. Eighty-four patients were retrospectively evaluated for relapse and survival.

Results

Squamous cell carcinomas demonstrated higher GLUT1 expression, relative to adenocarcinomas. Also, in squamous cell carcinomas, GLUT1 and MCT4 expression increased with increasing distance from the vasculature, whereas in adenocarcinomas up regulation of MCT4 was already found at closer distance from vessels. In adenocarcinomas, high GLUT1 expression correlated with a poor differentiation grade and positive lymph nodes at diagnosis. High GLUT1 plus high MCT4 expression was associated with a poor disease-specific survival in only adenocarcinomas (p=0.032).

Conclusion

Our findings suggest a different metabolism for adeno- and squamous cell NSCLC. Likely, adenocarcinomas rely mainly on aerobic glycolysis for ATP production, whereas the behaviour of squamous cell carcinomas is more physiologically, i.e. mitochondrial oxidation with anaerobic glycolysis under hypoxic conditions. High GLUT1 plus high MCT4 expression indicated aggressive tumour behaviour in adenocarcinomas. This subgroup of tumours may benefit from new treatment approaches, such as MCT4 inhibitors.

End of treatment FDG PET therapy response monitoring in malignant lymphoma patients; 2 case-reports: avoid 'jumping to conclusions'

Van Asperen EA¹, Comans EF¹, Faber LM²

¹Department of Nuclear Medicine, VU University Medical Centre, Amsterdam and ²Department of Internal Medicine, RKZ Hospital, Beverwijk, the Netherlands

>>

Introduction

Malignant lymphoma account for almost 5% of all cancers, with incidence and mortality rates rising sharply during the past few decades worldwide. Since its prognosis is potentially (with current chemotherapy) good, with a high percentage of complete remission, therapy and response monitoring is important. Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) has become the standard (Holland/Western world) assessment modality for response monitoring in malignant lymphoma. Criteria used for end of treatment evaluation are postulated in the revised Cheson guidelines (Juwaid 2007).

Methods

Presentation of 2 cases:

- I. Male with Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and
- II. Female with Hodgkin's lymphoma (HD).

Both patients have been treated with chemotherapy and at the end of the treatment their response was evaluated using FDG PET applying the Juwaid criteria.

Results

End of treatment, both patients show increased FDG uptake in the mediastinum, on locations previously uninvolved (normal FDG uptake on 'staging' FDG PET). In both cases this newly increased mediastinal FDG uptake expressed a rather noticeable shape, namely in the form of the Greek letter lambda on coronal view. This was due to bilateral hilar and right paratracheal lymph node uptake. According to the Juwaid criteria, new lesions are to be evaluated as progressive disease. However, the reporting physician and the treating consultant had their doubts and favoured to evaluate these new lesions as being caused by a so called sarcoid-like reaction/sarcoid-like response. In order to check this hypothesis, both patients underwent another FDG PET scan approximately two months after their end of treatment scan. Case I showed no more increased FDG uptake, corresponding to (already suspected) complete remission. Thereby confirming the hypothesis of a (transient) sarcoid-like response. Case II too showed normalised mediastinal FDG uptake, alas there was increased uptake in initial localisations. After second line treatment another FDG PET scan showed complete remission, also confirming sarcoid-like response at the end of first line treatment. Both patients, after two years, are still in complete remission to date.

Conclusion

Don't apply response criteria bluntly, especially when there's increased FDG uptake in non-initial locations, since progressive or recurrent disease in lymphoma almost always occurs at the initial location(s) and seldom at a new location exclusively. Be familiar with the phenomenon of sarcoid-like response, previously under-recognised by

nuclear physicians and clinical consultants alike. Sarcoid-like response can occur after treatment of malignant lymphoma (or other malignancies), see e.g. Zinzani et al. *Haematologica* 2007. Located mainly in hilar and paratracheal lymph nodes, it shows a varying degree of FDG uptake and disappears spontaneously. Its aetiology is still unrevealed but is supposedly based on the reaction to the precipitation of antigen-antibody complexes in the pulmonary veins. Last, but not least, acknowledge the crucialness of a baseline ('staging') FDG PET scan, for pointing out the initial locations, which is, as the two presented cases clearly demonstrate, vital.

Quantification of hypoxia using ^{18}F -FAZA and PET

Verwer EE¹, Van Velden FHP¹, Bahce I², Yaqub M¹, Hoekstra OS¹, Lammertsma AA¹, Smit EF², Boellaard R¹

Departments of ¹Nuclear Medicine & PET Research and ²Pulmonary Diseases, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands

Introduction

Fluor-18 fluoroazomycinaraboside (^{18}F -FAZA) is a positron emission tomography (PET) hypoxia tracer. The aim of this study was to determine the optimal method for analysis of ^{18}F -FAZA data.

Methods

Dynamic 70 minutes ^{18}F -FAZA PET/computed tomography (CT) scans were obtained for seven non-small cell lung cancer patients. Continuous arterial blood sampling and six manual arterial and venous samples were collected to derive metabolite corrected input functions. Volumes of interest (VOI) were defined for tumour, fat, muscle and healthy lung and projected onto the dynamic PET scan to generate time activity curves (TAC). TAC were analysed using one- and two-tissue compartment models together with metabolite corrected blood sampler input functions (BSIF) and image derived input functions (IDIF), the latter derived from aorta ascendence.

Results

The reversible two-tissue compartment model with blood volume ($2T4k+V_b$) best described kinetics of ^{18}F -FAZA for every VOI, except lung. Volumes of distribution (V_T) obtained using IDIF correlated strongly with those derived using BSIF ($R^2=0.98$). For correction of IDIF arterial and venous manual samples yielded similar results. For calibration, however, venous blood samples at late time points only (>50 min p.i.) should be used. Standardised uptake values (SUV) at 60-70 min p.i. and normalised for body surface area correlated well with V_T ($R^2=0.64$).

Conclusion

Dynamic ^{18}F -FAZA data should be analysed using 2T4k+Vb. IDIF with venous blood samples can be used as input function. Further data are needed to assess whether SUV can be used as an alternative for quantification of whole body studies.

Research support: Centre for Translational Molecular Medicine (AIRFORCE).

Retrospective analysis of ^{18}F -FDG PET/CT in cervical cancer compared to MRI

Arkies H¹, Bijker N², Buist MR³, Adam JA¹

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Radiotherapy and ³Gynaecology, Academic Medical Centre Amsterdam, the Netherlands

Introduction

Last year a large prospective study showed that the presence of fluor-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) positive lymph nodes in patients with cervical cancer dramatically decreased disease-specific survival, even without pathological confirmation. Based on these data, patients with cervical cancer and an indication for chemo radiation undergo ^{18}F -FDG PET/computed tomography (CT) radiotherapy simulation in our institute. FIGO stage is assessed by physical examination under anaesthesia. The status locales and the lymph node status of the pelvis and para-aortal is assessed by MRI. Our hypothesis is that with ^{18}F -FDG PET/CT more lymph node and distant metastases are detected compared to MRI. Treatment of these lymph nodes would result in a better survival.

Methods

In the period of 2008-2010 65 patients with cervical cancer for an indication of chemo radiation were assessed by MRI and ^{18}F -FDG PET/CT. The original medical charts, radiological and nuclear medicine reports were used to assess FIGO stage, total amount of pathologic lymph nodes and their localisation. Pathologic lymph nodes were defined as ≥ 1 cm on MRI and having FDG uptake higher than the blood pool in nodes ≥ 1 cm and FDG uptake higher than the neighbouring tissue in nodes < 1 cm on ^{18}F -FDG PET/CT.

Results

52/65 patients had a squamous cell carcinoma, 10/65 had adenocarcinoma, the rest of the patients had adenosquamous, undifferentiated and neuroendocrine tumours. The total amount of all the pathologic pelvic lymph nodes in the 65 patients was twice as much on ^{18}F -FDG

PET/CT compared with MRI (110 versus 49). Nearly all (90%) pathologic pelvic lymph nodes found with MRI were also FDG-positive, while only 40% of the FDG-positive pelvic lymph nodes were reported pathological on MRI. According to the MRI 29 of the 65 patients had pathological pelvic lymph nodes, this was 35 of the 65 patients on ^{18}F -FDG PET/CT. On ^{18}F -FDG PET/CT 5 extra patients had pathological para-aortic and 3 pathological inguinal lymph nodes as compared to MRI. Also more patients with distant metastases were found on ^{18}F -FDG PET/CT as compared to MRI: 1 mediastinal, 2 supraclavicular, 1 peritoneal, 1 liver, 1 bone, 1 lung metastasis. Two patients had additional primary lung carcinoma.

Conclusion

In patients with cervical cancer with an indication for chemo radiation more pathologic pelvic, para-aortic and inguinal lymph nodes and distant metastases were found by ^{18}F -FDG PET/CT as compared to MRI. Our retrospective study indicates that patients might be undertreated if treatment planning is only based on examination under anaesthesia and MRI results.

Whether treatment of FDG-positive lymph nodes/distant metastases results in a better survival in our clinical setting is a matter of future prospective investigation.

Improved dose regimen for whole-body FDG PET imaging

De Groot N¹, Post N², Willemsen A¹, Wagenaar N², Boellaard R³, Van Dalen J^{2,4}

¹ University Medical Centre Groningen, Groningen, ² Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo, ³ VU University Medical Centre, Amsterdam and ⁴ Medisch Spectrum Twente, Enschede, the Netherlands

Introduction

In fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging, adult injection rules typically prescribe a dose proportional to weight. However, variation in image quality does not depend linearly on body mass. Consequently, image quality of overweight patients is often degraded. Our aim was to optimise the administered FDG dose as a function of patient's weight, providing whole-body FDG PET images of a more consistent quality.

Methods

Using a linear relation between patient's dose and weight, FDG PET imaging was acquired on two hybrid PET/computed tomography (CT) scanners (Biograph TrueV and mCT, Siemens). The Signal-to-Noise Ratio (SNR) in the liver was determined in about 50 patients for both systems.

>>

The dependence of SNR on patient's body mass was investigated to determine an optimised relation between FDG dose and body mass. This altered relation was validated on the Biograph system by repeating the analysis with the new dose regimen on 50 new patients. In all cases, it was assured that the noise equivalent count rate remained in the linear range with respect to FDG dosage.

Results

As expected, both PET systems showed a strong decrease in SNR with increasing patient's weight ($p < 0.001$) when using a linear dosage. A new dose calculation was found and described by $A_{\text{new}} = c/t \times w^2$, where w is the body mass, t the acquisition time per bed position and c a constant (depending on scanner type). Using this relation, SNR did not vary anymore with patient's weight ($p = 0.40$).

Conclusion

Using a linear relation between administered FDG dose and patient's body mass is suboptimal for PET imaging. We recommend using a quadratic relation between patient's dosage and weight.

Task reallocation in health care: the added value of a Physician Assistant in Nuclear Medicine

Lemstra C, Brouwers AH

Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Hospital, Groningen, the Netherlands

Introduction

A Physician Assistant (PA) provides master level medical health care within a specific area of medicine. The PA profession was created in the mid-1960s during a time of primary care physician shortage in rural areas in the USA. Currently 85.000 PA's are working in the USA. In the year 2000 the master PA (MPA) was introduced in the Netherlands to alleviate the rapidly increasing demand for medical personnel. Currently 730 PA's and PA's in training are working in our country in different specialties of medical care. PA's are employable in all medical specialties. The PA is a health care professional who is trained in the medical model in one medical specialty or in integrated care process transcending the mono-specialties. This concerns mainly performing of (protocolled) medical standard tasks of doctors (task reallocation/substitution). The boundaries of the working area of the PA are determined by the specific delegated medical tasks. These medical tasks need to be clearly defined and written down by the supervising physician and/or specialist group. The activities range from basic medical tasks to medical

specialist tasks within the process of medical history, examination and treatment. In the agreed area the PA is acting independently, and responsible for the treatment of patients (but always under supervision of a medical doctor). The authority limits of a PA depend among others on the policy of a healthcare facility, the functional instructions of the supervising specialist, and the proven competence of the PA. Legal provisions on the competences of a PA, including the prescription of drugs and performing medical procedures, are set in article 36a of the law BIG. During the masters training the PA acquires a broad medical knowledge. The core competencies of the PA are arranged according to the CanMEDS Framework (Canadian Medical Education Directions for Specialists Role).

Methods and Results

The MPA dual degree program is organized in five universities of applied sciences in the Netherlands and takes 2,5 years to complete. Since September 2010 C. Lemstra is in training at Hanze University in Groningen, and at this university the first person participating in nuclear medicine. Because the role of a PA in nuclear medicine is relatively new in the Netherlands, a job profile was written. This was necessary because the PA develops specific skills within the medical specialism based on this job description. In our department the PA is responsible for all the sentinel node procedures, including attending the operation room and reporting the findings to the referring surgeons. Training, research and education in sentinel node procedures is also done by the PA. One of the other tasks is the coordination, logistics and performance of the complex organisation of radioactive iodine therapy in patients with thyroid diseases. Exercise tests and pharmacological stress tests for myocardial scintigraphy are also performed by the PA. Besides that, reporting of bone density measurements can be one of the tasks. The PA can also support research-related tasks within the department. For example the PA can report on the medical history, performs physical examination, as well as practical guidance and support of PhD students. However, in our institute we did not introduce this yet.

Conclusion

In summary, the introduction of a PA in nuclear medicine can alleviate specific tasks of nuclear medicine physicians. Also, a PA nuclear medicine may contribute significantly to the quality of care, offered by the department to various parts: e.g. patients, but also to other specialists within the hospital, and to residents in training for various specialties. 

The background image shows a Siemens Biograph mCT PET-CT scanner, a large white circular machine with the Siemens logo. In the foreground, the back of a person's head is visible as they look at a computer monitor. The monitor displays the Siemens PET-CT software interface, which includes a list of regions of interest on the left and a grid of PET and CT scan images on the right. The PET images show color-coded metabolic activity in the brain.

SIEMENS

Nieuwe generatie Biograph mCT

PET-CT met nog meer diagnostische zekerheid

Siemens Healthcare introduceert de nieuwste generatie Biograph mCT: een PET-CT scanner die de exacte meting van metabolische processen en datakwantificering mogelijk maakt, inclusief de beoordeling van neurologische aandoeningen, tumorweefsel en de doorbloeding van het hart (perfusie). De nieuwe Biograph mCT is voorzien van een uniek OptisoHD (High-Definition) detectorsysteem, met een fijne volumetrische resolutie van maar liefst 87 mm³. Andere innovatieve techno-

logieën die zijn toegepast zijn Time of Flight (TOF) en HD (High-Definition) PET, voor snelle, nauwkeurige beeldvorming bij een minimale stralingsdosis. Met Siemens Quanti•QC kan de dagelijkse normalisatie van het systeem 's nachts plaatsvinden en wordt het systeem exact geijkt. Zo worden elke dag optimale, consistente prestaties geleverd voor betrouwbare en reproduceerbare onderzoeksresultaten.

EANM 2011: Prestigious Marie Curie Award for imaging of transplanted islets

Longitudinal imaging of transplanted islets in a rat model with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

K. Andralojc, M. Brom, L. Joosten, D. Bos, A. Eek, W.J.G. Oyen, MD, PhD, O.C. Boerman, MD, PhD, M. Gotthardt, MD, PhD

Department of Nuclear Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands

Transplantation of pancreatic islets of Langerhans is a promising treatment for patients with type 1 diabetes. The outcome of islet transplantation in normalizing blood glucose levels is encouraging, even though the rate of insulin-independency drops to less than 15% after 5 years. Although the loss of transplanted beta cells quickly renders patients insulin-dependent in a life-time perspective, the remaining graft function still exerts a positive effect on glucose homeostasis, reducing late complications and further progression of microvascular diseases. Furthermore, the islet grafts prevent potentially lethal, severe hypoglycemia by improved glycemic control. However, in view of the considerable side effects caused by the immunosuppressive therapy necessary in islet transplantation, a better outcome is needed. In order to optimize islet replacement therapy and prevent loss of graft function, numerous approaches are currently under investigation, including modified immunosuppressive treatments, islet encapsulation strategies to prevent rejection, treatment with growth factors and other hormones and alternative sources for beta cells (i.e. stem cells, tissue bioengineering). In order to tailor the effects of those novel approaches, a non-invasive technology for monitoring the beta cell mass (BCM) *in vivo* is urgently needed. A few studies have already shown the feasibility of *in vivo* imaging of transplanted beta cells, however, the necessity to either genetically modify the beta cells (1), infect them with viruses (2) or pre-label with unspecific probes prior to transplantation (3-6), currently predispose the use of these technologies mainly to animal experimentation. Therefore, there is an urgent need to develop a tracer that would enable simple, reproducible and safe way for *in vivo* imaging of transplanted beta cells in patients. We reported for the first time the successful, non-invasive quantification of the BCM *in vivo*, in islet grafts with a tracer molecule targeting the GLP-1 receptor (GLP-1R), which is highly expressed on beta cells (7). The feasibility of ^{111}In -DTPA-Exendin-3 as a BCM marker was evaluated in an intramuscular islet transplantation model in rats. ^{111}In -DTPA-Exendin-3 was

successfully applied for non-invasive quantification of BCM in islet grafts *in vivo*. After systemic administration, the tracer specifically localizes in transplanted beta cells (figure 1). After implantation of varying numbers of islets (25 – 1,000), an excellent linear correlation between the SPECT signal and the number of transplanted islets was observed (Pearson $r=0.99$). The method is highly sensitive, and allows reliable determination of BCM over a period of at least 14 weeks, holding great potential for precise longitudinal monitoring of transplanted islets. The non-invasive determination of BCM with the presented method is reliable, reproducible and simple, creating new possibilities for clinical *in vivo* determination of the BCM after islet transplantation in humans.



Figure 1. 3D VRT (volume rendering technique) display of a SPECT/CT of an intramuscular islet isograft in the left hind leg of a rat, obtained 1 hour after injection of 15 MBq of ^{111}In -DTPA-Exendin-3 (red arrow indicates the isograft of 1000 islets). SPECT/CT was performed 4 weeks post transplantation.

Acknowledgements

This work was supported by the European Community's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement n° 222980.

References

1. Lu Y, Dang H, Middleton B et al. Bioluminescent monitoring of islet graft survival after transplantation. *Mol Ther*. 2004;9:428-35
2. Lu Y, Dang H, Middleton B et al. Noninvasive imaging of islet grafts using positron-emission tomography. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103:11294-9
3. Jirak D, Kriz J, Herynek V et al. MRI of transplanted pancreatic islets. *Magn Reson Med*. 2004;52: 1228-33
4. Evgenov NV, Medarova Z, Dai G, Bonner-Weir S, Moore A. In vivo imaging of islet transplantation. *Nature med*. 2006;12: 144-8
5. Saudek F, Jirak D, Girman P et al. Magnetic resonance imaging of pancreatic islets transplanted into the liver in humans. *Transplantation*. 2010;90: 1602-6
6. Toso C, Zaidi H, Morel P et al. Positron-emission tomography imaging of early events after transplantation of islets of Langerhans. *Transplantation*. 2005;79: 353-5
7. Tornehave D, Kristensen P, Romer J, Knudsen LB, Heller RS. Expression of the GLP-1 receptor in mouse, rat, and human pancreas. *J Histochem Cytochem*. 2008;56: 841-51



Karolina Andralojc receives the Marie Curie Award

Winnaar van de Woldring prijs 2011

Tijdens het NvNG symposium op 25 november 2011 werd de Woldring prijs 2011 uitgereikt aan Dr. Gabie de Jong van het UMC St. Radboud in Nijmegen. Zij kreeg de prijs voor haar excellente bijdrage aan de wetenschap op het gebied van de Nucleaire Geneeskunde. Op 22 oktober 2010 promoveerde ze cum laude aan de Radboud Universiteit in Nijmegen op haar proefschrift getiteld "Adjuvant radioimmunotherapy in experimental colorectal cancer". Het onderzoek werd uitgevoerd op de afdeling Nucleaire Geneeskunde in samenwerking met de afdeling Heelkunde. Een samenvatting van haar proefschrift is verschenen in het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (2011;33(1):552).

Dr. de Jong rondde haar studie geneeskunde cum laude af in 2006 en begon in 2007 met haar promotieonderzoek dat in 2010 succesvol werd afgerond. Momenteel is ze in opleiding tot chirurg in het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem. De Woldring Prijs wordt jaarlijks toegekend aan een onderzoeker met het beste proefschrift op het gebied van de Nucleaire Geneeskunde of één van de aanpalende vakgebieden zijnde radiochemie, radiofarmacie of klinische fysica. De beoordeling vindt plaats door een onafhankelijke jury, welke benoemd is door het bestuur van de NvNG. De Woldring Prijs wordt door Philips Medical Systems gewaardeerd met een bedrag van €7500.

Martien Woldring, emeritus hoogleraar Nucleaire Geneeskunde

en farmacoloog, kreeg al in een vroeg stadium interesse in de toepassing van radioactieve stoffen voor medische diagnostiek. In 1951 richtte hij, in opdracht van de faculteit geneeskunde, het centraal isotonenlaboratorium in Groningen op. Dit instituut groeide niet alleen uit tot een van de meest toonaangevende afdelingen Nucleaire Geneeskunde in Nederland maar het was ook de basis van waaruit in de tachtiger jaren van de vorige eeuw het PET centrum is ontstaan. Daarnaast was professor Woldring een van de oprichters van de NvNG en een groot voorstander van het multidisciplinaire karakter ervan. Van 1972-1982 was hij voorzitter van de NvNG.



Gabie de Jong ontvangt de Woldring prijs 2011

Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

Drs. C. Le, Dr. J. Kuyvenhoven, Dr. C. Bavelaar-Croon

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede



Exterieur ziekenhuis

Inleiding

Ziekenhuis Gelderse Vallei (ZGV) is in 1987 ontstaan uit het Julianaziekenhuis in Ede, het Protestants-Christelijk Streekziekenhuis in Bennekom en het Pieter Pauwziekenhuis in Wageningen. In 1991 werd tevens gefuseerd met het Julianaziekenhuis in Veenendaal. Vanwege de toenemende groei en ontwikkeling in de zorg werden plannen gemaakt voor een gloednieuw ziekenhuis in Ede. In 1992 werd hiervoor toestemming verleend en werd gestart met de bouw van het ziekenhuis, dat in 2000 werd betrokken.

ZGV heeft momenteel meer dan 600 bedden en circa 2900 medewerkers, waaronder ruim 170 medisch specialisten. In 2007 is ZGV geaccrediteerd door het Nederlands Instituut voor Accreditatie in de Zorg. In 2010 werd ZGV gekozen tot een van de beste werkgevers van Nederland door Effectory.

Speerpunten van het ziekenhuis zijn onder andere voeding en topsportgeneeskunde. In 2007 is een samenwerkingsverband gestart met de vakgroep Humane Voeding van Wageningen Universiteit en Research Centrum, genaamd de Alliantie Voeding Gelderse Vallei. Deze alliantie heeft als doelstellingen: aandacht voor voeding bij de behandeling van patiënten,

faciliteren van wetenschappelijk onderzoek op het gebied van voeding en het profileren van ZGV als voedingsziekenhuis. In het ZGV zijn tevens het Sportmedisch Centrum Gelderse Vallei (SMC) en het Radiologisch Centrum Topsportgeneeskunde (RCT) gevestigd. Het SMC heeft in 2010 als eerste intramurale sportmedische instelling in Nederland het certificaat "Topsport Medisch Samenwerkingsverband" ontvangen van de Stichting Certificering Actoren in de Sportgezondheidszorg. Er bestaat een nauwe samenwerking met NOC*NSF.

Afdeling Nucleaire Geneeskunde

Nucleair geneeskundig onderzoek en behandeling werd reeds geruime tijd voor realisatie van de afdeling Nucleaire Geneeskunde uitbesteed aan de afdeling Nucleaire Geneeskunde van het Ziekenhuis Rijnstate in Arnhem. Deze afdeling was vanaf 2000 nauw betrokken bij de opzet van de afdeling Nucleaire Geneeskunde in ZGV. In de loop van 2002 is vanuit het bestuur van het ZGV besloten deze samenwerking te beëindigen en een verregaande samenwerking aan te gaan met het UMC in Utrecht. Aanvankelijk hebben Peter van Rijk en Jaap Kuyvenhoven de dienstverlening verzorgd op basis van detachering vanuit

het UMC Utrecht. Medio 2004 zijn beiden in dienst van ZGV gekomen. In de loop van de tijd is het personeelsbestand van de afdeling uitgebreid.

Op de afdeling Nucleaire Geneeskunde werken momenteel drie nucleair geneeskundigen (samen 2,4 FTE), één klinisch fysicus (0,3 FTE) en vijf medisch nucleair werkers (in totaal 4,25 FTE).



Groepsfoto

De afdeling omvat een enkelkopsgammacamera, een dubbelkopsgammacamera, een botdensitometer en een ergometrie-kamer. In 2010 werd de Hologic Discovery botdensitometer aangeschaft. Naast de reguliere metingen bestaat de mogelijkheid tot het bepalen van de Vertebral Fracture Assessment en Body Composition Analysis. PET/CT's worden verricht in het Rijnstate Ziekenhuis in Arnhem, waarbij de nucleair geneeskundigen van ZGV zelf de verslaglegging verzorgen. Patiënten die in aanmerking komen voor klinische ^{131}I -therapie worden verwezen naar het UMC Utrecht. Poliklinische ^{131}I -therapieën worden in het ZGV zelf verricht. Radiofarmaca worden ingekocht bij GE Healthcare.



Hologic Discovery botdensitometer

Op de afdeling Nucleaire Geneeskunde worden alle routine nucleaire onderzoeken uitgevoerd. In het jaar 2011 hebben 2918 reguliere non-DEXA verrichtingen, 360 PET/CT's, 26 poliklinische I-131 therapieën en 2179 DEXA verrichtingen

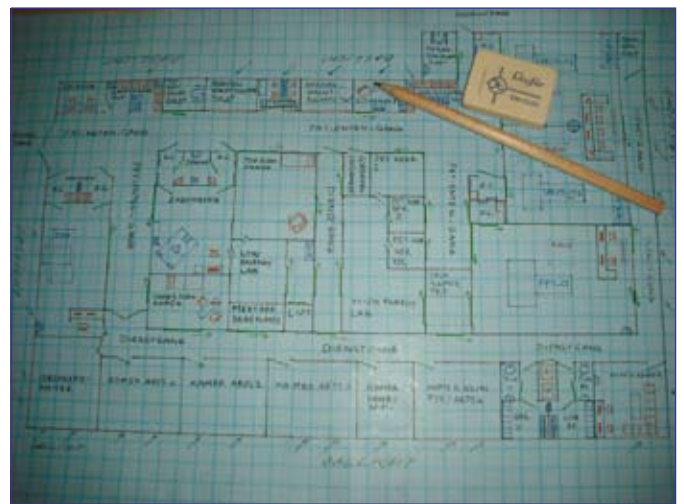
plaatsgevonden. De nucleair geneeskundigen hebben zelf de leiding bij de inspanningstesten.

Omdat ZGV een relatief klein ziekenhuis is, zijn de lijnen voor overleg zeer kort. Naast de reguliere patiëntenbesprekingen vindt regelmatig informeel overleg plaats op de afdeling Nucleaire Geneeskunde of tijdens de staf lunches.

ZGV werkt hard aan de toekomst. De verwachting is dat het aantal verrichtingen in de nabije toekomst flink zal stijgen.

Toekomstplannen

Momenteel zijn er plannen voor een oncologisch centrum, dat in 2013 gebouwd zal worden. Er zal dan een nieuwe afdeling Nucleaire Geneeskunde verrijzen met hierin een PET/CT en twee SPECT/CT's. De blauwdruk ligt inmiddels klaar. Daarnaast zullen twee bunkers voor radiotherapie worden gerealiseerd, waarbij een samenwerking wordt aangegaan met het Arnhems Radiotherapeutisch Instituut. Ook wordt een nieuw zorggebouw gerealiseerd. Hiermee is een investeringsbedrag van ruim 22 miljoen euro gemoeid. De voorbereidingsfase is inmiddels gestart in februari 2012.



Eerste handgemaakte blauwdruk van de nieuwe afdeling nucleaire geneeskunde

Naast de nieuwe camera's zal voldoende ruimte voor personeel, besprekingen en patiënten worden gereserveerd. Er komen twee wachtkamers voor "koude" en "warme" patiënten, zowel voor ambulante als voor bedlegerige patiënten. Daarnaast is er een zitkamer voor de PET/CT patiënten en een eetkamer voor de ergometrie-patiënten. Tevens is het de bedoeling om een lift voor de radiofarmaca in te bouwen. De nieuwe afdeling wordt helemaal toekomstbestendig door het reserveren van ruimte voor non-FDG PET/CT toepassingen zoals ruimte voor rubidium-82 en gallium-68 generatoren. ⚛️

Paula van Isselt-Boeijen Nijmegen, 28 maart 1952 – Amsterdam, 19 februari 2012

Het is al weer 10 jaar geleden dat Paula afscheid nam van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde. Gedurende 12 jaar -waarvan de eerste 5 jaar voor het Nucleair Geneeskundig Bulletin- was zij de spin in het web van de redactie. Samen met haar echtgenoot Hans van Isselt (de laatste als hoofdredacteur) waren zij de stuwende kracht achter het Tijdschrift.

Daar, in Amsterdam aan de Amstel, ontving zij de kopij, verwerkte die en als Neerlandica gaf zij haar altijd gewaardeerde commentaar voor eventuele aanpassingen richting de auteurs. Maar dat niet alleen. Naast haar professionaliteit was ook de organisatorische kant van het uitgeven van het Tijdschrift bij haar in goede handen. Zo kon zij de redacteuren achter de voddens zitten, meldde zij de tijdslimieten, de doorlooptijden van het productieproces en de noodzakelijke kontakten met onze adverteerders.

Het resultaat was een goed leesbaar en evenwichtig tijdschrift. Zij was er dan ook terecht trots op dat het Tijdschrift, mede door haar inzet, altijd op de geplande tijd bij de lezers thuis lag. Dit uiteraard tot groot genoegen van de redactie en het bestuur van de Stichting ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde.

Na haar werkzaamheden voor het Tijdschrift bleef zij nog wel actief in de Nucleaire Geneeskunde als coördinator van diverse proefschriften.



Als taalkundige was zij daarnaast een actief en gewaardeerd lid van de BoekGrrls om gedegen commentaar te geven. De vele vrienden en vriendinnen in en om de woonboot (de tuin!) waren voor haar een bron van vreugde. Haar parelende lach was dan tot in de wijde omtrek te horen.

Wij wensen Hans van Isselt veel sterkte toe.

Mede namens het bestuur van de Stichting ter Bevordering van de Nucleaire Geneeskunde en de redactie van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde,

Peter P. Van Rijk

Nucleaire Dagen Maag Darm Lever

Deze eerste 2-daagse cursus nucleaire geneeskunde in het kader van de nieuwe opzet van bijscholing van nucleair geneeskundigen gecombineerd met de onderwijsdagen voor de arts in opleiding tot specialist (AIOS) nucleaire geneeskunde vond plaats op 10 en 11 maart 2011. De organisatie was in handen van onze collegae uit het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). De eerste dag werden de meer algemene Maag Darm Lever (MDL) onderwerpen alsook de normale fysiologie behandeld in het kader van het onderwijs aan de AIOS. De tweede dag stond in het teken van de toegespitste MDL pathologie uit de klinische praktijk en vooral bedoeld voor de nucleair geneeskundigen, hoewel ook de AIOS werden aangemoedigd om deze tweede dag te volgen.

Inschrijfkosten p.p. per dag: Juniorleden €120, gewone NVNG leden €150 en niet-leden €185

Aantal deelnemers: eerste dag 30, tweede dag 43.

Registratie: via bureau NVNG.

Accreditatie: 5 punten voor dag 1
6 punten voor dag 2.
Dag 1 verplicht onderdeel in de opleiding van de AIOS nucleaire geneeskunde.

Eerste dag

De eerste dag werd voorgezeten door M. Lam, die de onderwijsdag MDL vol enthousiasme opende. Als eerste spreker vertelde professor Comans een helder verhaal over het belang om als nucleair geneeskundige door de ogen van de clinicus te kunnen kijken en een duidelijk antwoord te kunnen geven op de vraag uit de kliniek. Vervolgens legde E. van de Garde ons de werking, proces van bereiding en voor- en nadelen van verschillende radiofarmaca uit. Daarna vertelde M. van Buul op levendige wijze over gastro-intestinale bloedingen en Meckel's divertikels. Alle opgedane kennis konden we daarna laten bezinken onder het genot van een broodje en een kopje soep. Na de lunchpauze werden we door R. Bennink onderwezen over lever- en miltsintigrafie. Daarna vertelden M. van Buul en R. Bennink over maagontlediging en gastro-intestinale transit. Na een verkwikkende thee- en koffiepauze waren we helemaal klaar voor de presentatie van M. Lam over de TNM-classificatie van het colon- en oesofaguscarcinoom. Aansluitend vertelde G. Sloof over de waarde van positron emissie tomografie (PET) bij het oesofaguscarcinoom. Professor Oyen sloot de dag af met een presentatie over fluor-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET bij levermetastasen van het colorectaalcarcinoom. Door ons werden daarna enthousiast de evaluatieformulieren ingevuld, waarbij de cursus als geheel met een eindcijfer van 7,9 werd gewaardeerd. Hoewel er op sommige punten iets teveel overlap was in de presentaties, vond ik het over het algemeen inhoudelijk sterke praatjes en enthousiast gebracht. Voor mij, als

toen net 2e jaars en net terug van mijn interne stage, was het een heleboel nieuwe informatie, heel nuttig dus maar ook een beetje overweldigend zonder "kapstok" om al die informatie aan op te hangen. Het grootste minpunt was natuurlijk de afwezigheid van de afsluitende borrel!

Karen van Os

AIOS nucleaire geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Tweede dag

Na ontvangst en inschrijving werd vanaf tien uur aangevangen met een ochtendsessie waarin de richtlijnen voor het colorectaalcarcinoom en het oesophaguscarcinoom centraal stonden. Er werd ingegaan op de verslaglegging bij deze indicaties en de vraag wat een clinicus van ons verwacht. Na dit meer algemene en ook meer generiek toepasbare verhaal volgde een behandeling van de richtlijn oesophaguscarcinoom en de richtlijn colorectaalcarcinoom (zie ook www.oncoline.nl) waarbij speciale aandacht werd besteed aan de stadieringscriteria en de rol die vooral positron emissie tomografie / computed tomography (PET/CT) daarbij kan spelen (op basis van de resultaten van de POLEM-studie). In het derde verhaal van de ochtend werd naast de anatomie van de oesophagus en zijn lymfedrainage meer uitgebreid ingegaan op de richtlijn oesophaguscarcinoom.

Na de lunch werd de dag vervolgd met een verhaal over de CT-colografie die de rol van het X-colon heeft overgenomen bij de beeldvorming van colorectale carcinomen en poliepen. Het volgende verhaal, gehouden door 1 van de radiologen van het UMCU leverde enige (bedoelde) controverse op door de stellingname dat fluor-18 fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET in tegenstelling tot wat gesteld werd in de richtlijn 'colorectale levermetastasen' slechts in een zeer beperkt (5%) aantal gevallen van aanvullende waarde is ten opzichte van de standaard workup met Endoscopic Ultra Sound (EUS) en CT. Vervolgens werd de classificatie van leverlaesies middels Magnetic Resonance Imaging (MRI) besproken. Ter verduidelijking van de segmentale verdeling van de lever (consequenties voor chirurgie) en het vasculaire gedrag op meefase CT van colorectale levermetastasen werd aandacht besteed aan de bloedvoorziening van de lever vs. levermetastasen (portale systeem versus arteria hepatica). Het laatste verhaal voor de theepauze vormde een sterk contrast met het voorgaande verhaal, waarbij de resultaten van de POLEM-studie werden gepresenteerd. Dit betrof de vergelijking tussen het gebruik van alleen diagnostische CT versus PET gecombineerd met low dose CT voor de preoperatieve selectie van patienten voor chirurgisch resectie van colorectale levermetastasen.

>>

>> Na de thee werd de dag vervolgd met twee sessies over neuro-endocriene tumoren (NET's), die elkaar sterk complementeerden. Voor de meeste perifere klinieken gaat dit onderwerp niet verder dan de ocreotide-scan. Vanwege het niet beschikbaar zijn van cyclotronafhankelijke specifieke PET tracers voor deze tumoren vindt veelal doorverwijzing plaats naar de academie. Toch is dit, door mogelijk binnenkort commercieel beschikbaar komen van Gallium-68 (^{68}Ga) generatoren en daarmee ^{68}Ga -octreotide analoga, een onderwerp dat mogelijk ook in de periferie meer zal gaan spelen.

Hiermee kwam een eind aan deze onderwijsdag. Qua opzet en inhoud was dit naar mijn mening een geslaagde cursus. Er werd ruim gebruik gemaakt van voorbeeldmateriaal in de presentaties en ook meerdere keren van plenaire vragen met meerkeuze antwoorden middels stemkastjes. Dit bleek opnieuw nuttig bij het betrekken en scherp houden van de toehoorders. Deze opzet en invulling verdient zeker navolging.

Tenslotte een welgemeend dankwoord aan onze collegae uit het UMCU voor een uitstekend georganiseerde dag.

Drs. Niels Veltman

Nucleair geneeskundige, Jeroen Bosch Ziekenhuis

Nucleaire Dagen Endocrinologie

Deze cursus vond op vrijdag 10 juni 2011 plaats in het Universitair Medisch Centrum Utrecht, Maliebaan zaal met als leerdoel verdieping in:

- Ablatie schildklierrest onder recombinant thyroid stimulerend hormoon (rhTSH).
- De rol van rhTSH in jodium-131 (^{131}I) therapie bij euthyreoot multinodulair struma (MNS).
- Toepassingen en indicaties van jodium-124 (^{124}I) positron emissie tomografie / computed tomography (PET/CT).
- Bruin vet detectie met fluor-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT.

Inschrijfkosten p.p. per dag: Juniorleden €120, gewone NVNG leden €150 en niet-leden €185
 Aantal deelnemers: circa 45 NVNG-leden en belangstellenden
 Registratie: via bureau NVNG
 Accreditatie: 5 punten

De ochtend begint met dr. Van der Horst-Schrivers, internist-endocrinoloog Universitair Medisch Centrum Groningen. De rol van rhTSH in ablatie bij patiënten met gedifferentieerd schildkliercarcinoom is behandeld evenals de effectiviteit, richtlijnen ten aanzien van gebruik van rhTSH en quality of life na ablatie. Daarop volgt een verhaal van dr. E. Verburg, destijds nucleair geneeskundige in het Maastrichts Universitair Medisch Centrum (MUMC) over de argumenten voor rhTSH, kosten en de criteria die tot nu toe voor gebruik van rhTSH

werden gehanteerd. Ter afsluiting van de ochtend geeft dr. D. Huysmans, nucleair geneeskundige Catharina Ziekenhuis, Eindhoven een presentatie over de rol van rhTSH in ^{131}I therapie bij euthyreoot MNS. De effectiviteit, resultaten en de bijwerkingen van ^{131}I therapie bij euthyreoot MNS worden besproken. Na de lunch is de rol van ^{124}I PET/CT besproken bij goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom door S. Abdul-Fatah, nucleair geneeskundige, Vlietland ziekenhuis, Schiedam. De ^{124}I PET/CT resultaten werden vergeleken met ^{131}I whole body scan pre-ablatief. Vervolgens werden de indicaties voor ^{124}I PET/CT bij patiënten met goed gedifferentieerd schildkliercarcinoom besproken door prof. dr. J. Teule, emeritus hoogleraar nucleaire geneeskunde MUMC en Vrije Universiteit Medisch Centrum. De middag wordt afgesloten met twee presentaties door dr. W. van Marken Lichtenbelt, bioloog MUMC en dr. H. Verberne, nucleair geneeskundige Academisch Medisch Centrum. Zij gingen uitgebreid in op de detectie van bruin vet met ^{18}F -FDG PET/CT en het klinisch belang ervan.

Het is een goed georganiseerde cursus met goede sprekers. De cursus geeft een goed overzicht met name over de rol van rhTSH in gedifferentieerd schildkliercarcinoom en euthyreoot MNS. Opmerking: de diagnostiek en therapeutische aspecten van hyperthyreoidie werden niet behandeld.

Dr. A. Agool

Nucleair geneeskundige, Ziekenhuisgroep Twente

Nucleaire dagen Urologie

Tweedaagse nascholing, waarvan de tweede dag op vrijdag 9 september gevolgd is door ondergetekende. Deze nascholing werd georganiseerd door Ad Oostdijk en Wouter Vogel namens respectievelijk de Onderwijscommissie en Commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen.

Inschrijfkosten p.p. per dag: Juniorleden €120, gewone NVNG leden €150 en niet-leden €185 euro
 Aantal deelnemers: circa 50.
 Registratie: via bureau NVNG.
 Accreditatie: 5 punten

Het hele ochtendprogramma was gewijd aan prostaatacarcinoom, waarbij, na een inleidende voordracht door een uroloog, de nadruk lag op de nu commercieel verkrijgbare tracer fluorine-18 fluoromethylcholine (^{18}F -choline). Van synthese, metabolisme en biodistributie naar ^{18}F -choline positron emissie tomografie/computed tomography (PET/CT), waarbij detectie van recidief prostaatacarcinoom als belangrijkste indicatie werd genoemd. Voorafgaand aan deze dag was er de mogelijkheid via internet ^{18}F -choline PET/CT scans te downloaden en te beoordelen. Aan het einde van het ochtendprogramma werden een aantal hiervan gedemonstreerd en interactief besproken en van alle scans werden de verslagen en follow-up gegevens uitgereikt. Het middagprogramma stond in het teken van blaascarcinoom; na een uitgebreide uiteenzetting van stadia, diagnostiek en de operatieve behandeling door een uroloog ruim aandacht voor fluor-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET/CT. Zowel

de beeldvorming van de primaire tumor als lymfklier- en afstandsmetastasen met ^{18}F -FDG PET/CT werden besproken. Het middagprogramma werd afgesloten met een korte update van technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) mercaptoacetyltriglycine (MAG3) en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinine (DMSA) scintigrafie. Kortom, een interessante dag waarbij prostaat- en blaascarcinoom breed werden uitgelicht en waarbij het vooraf beoordelen van de voor mij nog onbekende ^{18}F -choline PET/CT beelden een zeer waardevolle en leuke voorbereiding vormde en hierdoor de nieuwsgierigheid naar de dag zelf werd versterkt. Het enthousiasme is zeker gewekt om ook in de periferie met de relatief nog nieuwe tracer ^{18}F -choline te gaan werken.

Nanda Louwers-Smulders

Nucleair geneeskundige, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Hands-on cursus CT voor nucleair geneeskundigen die werken met PET/CT

Deze cursus vond plaats op maandag 7 november 2011 in Hotel Groot Warnsborn te Arnhem en werd georganiseerd door radiologen van Rijnstate Zorggroep Arnhem, onder leiding van dr. F. Joosten en in samenwerking met de onderwijscommissie van de NVNG.

Inschrijfkosten p.p.: vroege inschrijving €195,
late inschrijving €215,
AIOS: reductie van €30
Aantal deelnemers: 42 inschrijvingen, 39 deelnemers
Registratie: via bureau NVNG
Accreditatie: 6 punten inclusief een certificaat

De Computed Tomography (CT) cursus werd voor de tweede keer georganiseerd. Vorig jaar had de cursus te weinig afstemming op de dagelijkse praktijk. De cursisten hebben destijds aangegeven dat dit aangepast moest worden, en om kort te zijn, dat is deze keer erg goed gelukt!

De huidige één-daagse CT cursus werd nu gehouden op een aantrekkelijke en gerenomeerde locatie (bezoekt o.a. door Koningin Beatrix) in de bossen van Arnhem, hotel Warnsborn. De bereikbaarheid van het hotel is goed en biedt ook de mogelijkheid voor cursisten die van ver komen om er vooraf te overnachten. Na ontvangst en registratie werd even na negen uur gestart met de cursus. In de zaal waren werkstations opgesteld waarmee de CT's op de gebruikelijke manier bekeken konden worden (scrollfunctie, verschillende aanzichten, meetmogelijkheden), met twee deelnemers per werkstation.

In totaal werden er vijf onderwerpen door vijf radiologen behandeld, waarbij het accent lag op de CT-pathologie. Vóór de

lunch werd de bijnier-, skelet- en de longpathologie besproken en geoefend, na de lunch de darm- en leverpathologie. Elk onderwerp werd ingeleid met een korte powerpoint-presentatie van een radioloog met een aandachtsgebied betreffende het onderwerp. Elke presentatie werd gevolgd door vier à vijf een aantal cases die door de cursisten zelf beoordeeld konden worden en vervolgens planair nabesproken werden.

Zeer nuttige en goed georganiseerde cursus, in een prettige omgeving en geleid door een plezierige en deskundige radiologengroep. De presentaties waren algemeen van goede kwaliteit en de sprekers waren behulpzaam tijdens het practicum. Na afloop kon een evaluatieformulier ingevuld worden. Her en der vernam ik positieve reacties van de deelnemers. Mijn eigen ervaring was dat bepaalde CT onderdelen goed te doen waren, met name vanwege veel klinische ervaring (longen, bijnieren), maar dat bijvoorbeeld de darmen een lastiger onderdeel is. Al met al genoeg nieuwe kennis opgedaan die weer gebruikt kan worden in de praktijk. Er zouden meer van dit soort cursussen moeten zijn, zoals bijvoorbeeld CT hoofd/hals, CT cardiologie, etc, want dit is eigenlijk onmisbaar voor de nucleair geneeskundige die zich wil gaan bezighouden met het beoordelen van positron emissie tomografie of single photon emissie computed tomografie (PET of SPECT)/CT beeldvorming. Ik zie graag uit naar de volgende CT-cursus.

Riemer Slart

Nucleair geneeskundige, UMCG, Groningen

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 1, maart 2012
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

prof. dr. J. Booij
j.booij@amc.uva.nl

Redactie

mw. drs. B. Bosveld
mw. drs. F. Celik
dr. J. van Dalen
dr. E.M.W. van de Garde
drs. A.W.J.M. Glaudemans
mw. dr. C.J. Hoekstra
dr. P. Laverman
A. Reniers
dr. H.J. Verberne

Bureau redactie

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

Advertentie-exploitatie

Kloosterhof Neer B.V.
acquisitie services - uitgeverij
Eric Vullers
T 0475 597151
E.eric@kloosterhof.nl

Vormgeving

Kloosterhof Vormgeving
Marie-José Verstappen
Sandra Geraedts

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 34

Nummer 1 27 maart 2012
Nummer 2 26 juni 2012
Nummer 3 25 september 2012
Nummer 4 27 december 2012

Verschijningsdata, jaargang 35

Nummer 1 26 maart 2013

Aanleveren kopij, jaargang 34

Nummer 2 1 april 2012
Nummer 3 1 juli 2012
Nummer 4 1 oktober 2012

Aanleveren kopij, jaargang 35

Nummer 1 1 januari 2013

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

MIRO 2012

29 - 31 March, 2012. Vienna, Austria. www.miro-online.org

TOPIM 2012 - ESMI midwinter conference

15 - 20 April, 2012. Les Houches, France. www.e-smi.eu

Coronary Imaging 2012

20 April, 2012. Zwolle, The Netherlands.

50th Annual Meeting of the German Society of Nuclear Medicine

25 - 28 April, 2012. Bremen, Germany. www.nuklearmedizin2012.de

ESSR'12 - 16th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals

26 - 29 April, 2012. Nantes, France. essr12.eanm.org

42nd Australia and New Zealand Society of Nuclear Medicine Annual Scientific Meeting (ANZSNM)

27 - 30 April, 2012. Melbourne, Australia. www.anzsnm2012.com.au

5th International Symposium on Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Cancer

24 - 25 May, 2012. Amsterdam, The Netherlands. www.fifthsnb.com

18de Symposium NKI-AVL - Ontwikkelingen in de oncologische zorg

7 June, 2012. Amsterdam, The Netherlands. www.nki.nl/symposium7juni2012

SNM Annual Meeting

9 - 13 June, 2012. Miami, FL, USA. www.snm.org/am2012

ESGAR 2012

12 - 15 June, 2012. Edinburgh, Great Britain. www.esgar.org

WMIC 2012

5 - 8 September, 2012. Dublin, Ireland. www.wmicmeeting.org

ASNC 2012

6 - 9 September, 2012. Baltimore, USA. www.asnc.org

EANM'12

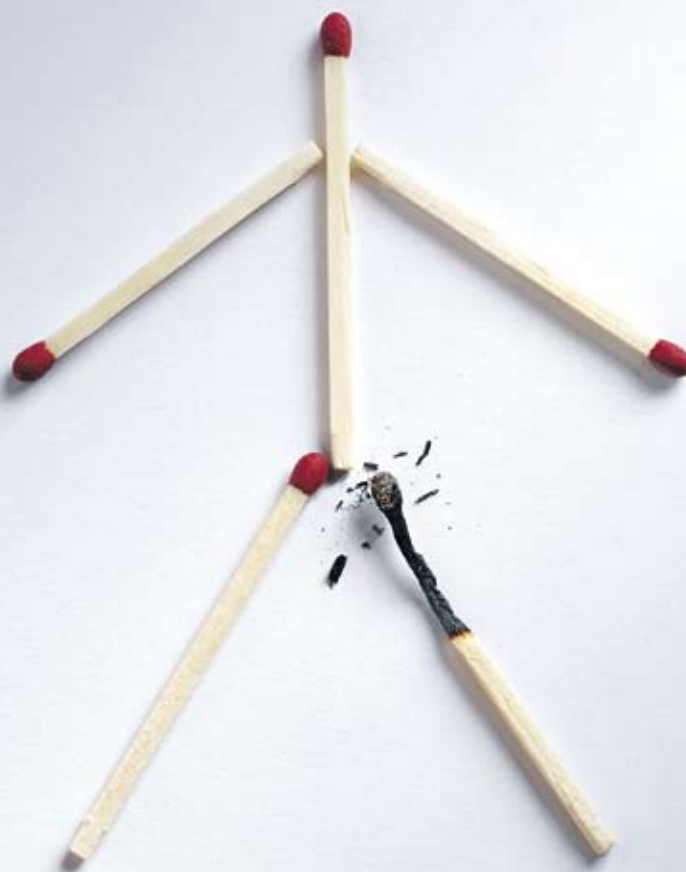
27 - 31 October, 2012. Milan, Italy. www.eanm.org

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijziging in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats worden doorgegeven. Adreswijzigingen moeten altijd aan de betreffende verenigingssecretariaten worden doorgegeven. Dus voor de medisch nucleair werkers bij de NVMBR, en voor de leden van de NVNG en het Belgisch Genootschap voor Nucleaire Geneeskunde aan hun respectievelijke secretariaten. De verenigingssecretariaten zorgen voor het doorgeven van de wijzigingen aan de Tijdschrift adresadministratie. Alleen adreswijzigingen van betaalde abonnementen moeten met ingang van 1 januari 2011 rechtstreeks aan de abonnementenadministratie van Kloosterhof Neer B.V. worden doorgegeven: Kloosterhof Neer B.V., t.a.v. administratie TvNG, Napoleonsweg 128a I 6086 AJ Neer of per E-mail: nucleaire@kloosterhof.nl

Making bone inflammation/infection simpler to detect

Scintimun® 1mg ▲▼



PRESCRIBING INFORMATION: Scintimun 1 mg kit for radiopharmaceutical preparation. Please refer to the full Summary of Product Characteristics (SPC) before prescribing. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTATION:** Vial containing 1 mg of besilesomab, anti-granulocyte monoclonal antibody (BW 250/183), produced in murine cells. Excipients: contains 2 mg of sorbitol / vial of Scintimun. **DIAGNOSTIC INDICATIONS:** Scintigraphic imaging, in conjunction with other appropriate imaging modalities, for determining the location of inflammation/infection in peripheral bone in adults with suspected osteomyelitis. Scintimun should not be used for the diagnosis of diabetic foot infection. **DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Scintimun should be reconstituted with the solvent provided and then radiolabelled with sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection in order to obtain a clear and colourless technetium (^{99m}Tc) besilesomab injection. In adults, the recommended activity of technetium (^{99m}Tc) besilesomab should be between 400 MBq and 800 MBq. This corresponds to the administration of 0.25 to 1 mg of besilesomab. Scintimun is not recommended for use in children below the age of 18 years due to insufficient data on safety and efficacy. Scintimun should be given to sufficiently hydrated patients. In order to obtain images of best quality and to reduce the radiation exposure of the bladder, patients should be encouraged to drink sufficient amounts and to empty their bladder prior to and after the scintigraphic examination. SPECT imaging should start 3 to 6 hours after administration. An additional acquisition 24 hours after initial injection is recommended. Acquisition can be performed using planar imaging. **CONTRAINDICATIONS:** In patients with hypersensitivity to besilesomab, other murine antibodies or any of the excipients, in patients with positive screening test for human anti-mouse antibody (HAMA), and pregnancy. **WARNINGS AND PRECAUTIONS:** This medicinal product is for use in designated nuclear medicine facilities only, and should only be handled by authorised personnel. It should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. There are currently no criteria to distinguish infection and inflammation by means of Scintimun imaging. Scintimun images should be interpreted in the context of other appropriate anatomical and/or functional imaging examinations. Only limited data is available about binding of technetium (^{99m}Tc) besilesomab to CarcinoEmbryonic Antigen (CEA) expressing tumours in vivo. In vitro, besilesomab cross-reacts with CEA. False positive findings in patients with CEA expressing tumours cannot be excluded. False results may be obtained in patients with diseases involving neutrophil defects and to patients with haematological malignancies including myeloma. Scintimun contains sorbitol therefore patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not be administered this product. Human Anti-Mouse Antibodies (HAMA): Administration of murine monoclonal antibodies can lead to the development of Human Anti-Mouse Antibodies (HAMA). Patients who are HAMA positive may have a greater risk for hypersensitivity reactions. Inquiry on possible previous exposure to murine monoclonal antibodies and a HAMA test should be made prior to administration of Scintimun; a positive response would contraindicate the administration of Scintimun. Repeated use: Scintimun should only be used once in a patient's lifetime. Hypersensitivity reactions: Anaphylactic or anaphylactoid reactions may occur after administration of the medicinal product. Appropriate cardiopulmonary resuscitation facilities and trained personnel should be available for immediate use in the event of an adverse reaction. Since allergic reactions to the murine protein cannot be excluded, cardiovascular treatment, corticosteroids, and antihistamines must be available during administration of the product. **INTERACTIONS:** Active substances which inhibit inflammation or affect the haematopoietic system (such as antibiotics and corticosteroids) may lead to false negative results. Such substances should therefore not be administered together with, or a short time before the injection of Scintimun. **PREGNANCY AND LACTATION:** Contraindicated in pregnancy. Information should be sought about pregnancy from women of child bearing potential. A woman who has missed her period should be assumed to be pregnant. If administration to a breast feeding woman is necessary, breast-feeding should be interrupted for three days. A close contact with the child should also be avoided during the first 12 hours after the injection. **UNDESIRABLE EFFECTS:** Human anti-mouse antibody positive reaction is a very common side effect; hypotension is common. Hypersensitivity, including angioedema, urticaria is uncommon. Rare effects include anaphylactic/anaphylactoid reaction, myalgia and arthralgia. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for hereditary defects and must be kept as low as reasonably achievable. **DOSIMETRY:** Effective dose from 800 MBq is 6.9 mSv. **OVERDOSE:** Encourage frequent micturition and defecation. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** CIS bio international, B.P.32, F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex, France. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY:** subject to restricted medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS:** EU/1/09/602/001 and EU/1/09/602/002. **DATE OF REVISION OF TEXT:** 11 January 2010.

PLEASE REPORT ANY ADVERSE EVENTS TO HEALTH AUTHORITIES and/or CIS bio international.



New active ingredient according to Spanish Royal Decree 1344/2007



New product under intensive monitoring in United Kingdom

www.iba-worldwide.com

Protect,
enhance
and save
lives



Improving Heart Failure Risk Assessment



AdreView is a diagnostic agent providing a powerful prognostic insight into heart failure¹

- Assesses cardiac sympathetic innervation¹
- Helps predict patients who are at greater or lower risk of heart failure progression, arrhythmias & cardiac death¹
- Provides a Negative Predictive Value (NPV) of 96% for arrhythmia likelihood & an NPV of 98% for cardiac death likelihood over 2 years¹
- Provides superior prognostic information in combination with LVEF or BNP compared to LVEF or BNP alone¹
- Improves heart failure patients' risk assessment and may help clinicians' management decisions¹



GE imagination at work

AdreView™
Iobenguane I 123 Injection

AdreView is authorised for marketing in the following European countries: Germany, France, Spain, Italy, the United Kingdom, Denmark, Norway, The Netherlands and Belgium.

PRESCRIBING INFORMATION AdreView, Iobenguane (¹²³I) Injection 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 [¹²³I]Iobenguane at calibration date and hour. Available pack size: 37 to 740 MBq. **DIAGNOSTIC INDICATIONS** • Assessment of sympathetic innervation of the myocardium as a prognostic indicator of risk for progression of symptomatic heart failure, potentially fatal arrhythmic events, or cardiac death in patients with NYHA class II or class III heart failure and LV dysfunction. • 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. The sensitivity is approximately 90% for the detection of pheochromocytoma and neuroblastoma, 70% in case of carcinoid and only 35% in case of medullary thyroid carcinoma (MTC). • Functional studies of the adrenal medulla (hyperplasia).

DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION Cardiology: For adults the recommended dosage is 370MBq. 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. Oncology: For adults the recommended dosage is 80-200 MBq, higher activities may be justifiable. For children see cardiology. No special dosage scheme required for elderly patients. Administer dose by slow intravenous injection or infusion over several minutes. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. The product contains benzyl alcohol 10.4 mg/ml and must not be given to premature

babies or neonates **WARNINGS AND PRECAUTIONS** Drugs known or expected to reduce the Iobenguane(¹²³I) uptake should be stopped before administration of AdreView (usually 4 biological half-lives). At least 1 hour before the AdreView dose administer a thyroid blocking agent (Potassium Iodide Oral Solution or Lugol's Solution equivalent to 100 mg iodine or potassium perchlorate 400 mg). Ensure emergency cardiac and anti-hypertensive treatments are readily available. In theory, Iobenguane uptake in the chromaffin granules may induce a hypertensive crisis due to noradrenaline secretion; the likelihood of such an occurrence is believed to be extremely low. Consider assessing pulse and blood pressure before and shortly after AdreView administration and initiate appropriate anti-hypertensive treatment if needed. This medicinal product contains benzyl alcohol. Benzyl alcohol may cause toxic reactions and anaphylactoid reactions in infants and children up to 3 years old. **INTERACTIONS** Nifedipine (a Ca-channel blocker) is reported to prolong retention of Iobenguane. Decreased uptake was observed under therapeutic regimens involving the administration of antihypertensives that deplete norepinephrine stores or reuptake (reserpine, labetalol), calcium-channel blockers (diltiazem, nifedipine, verapamil), tricyclic antidepressants that inhibit norepinephrine transporter function (amitryptiline and derivatives, imipramine and derivatives), sympathomimetic agents (present in nasal decongestants, such as phenylephrine, ephedrine, pseudoephedrine or phenylpropanolamine), cocaine and phenothiazine. These drugs should be stopped before administration of [¹²³I]Iobenguane (usually for four biological half-lives to allow complete washout). **PREGNANCY AND LACTATION** Only imperative investigation should be carried out during pregnancy when likely benefit exceeds the risk to mother and foetus. 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. If uncertain, radiation exposure should be kept to the minimum needed for clinical information. Consider alternative techniques. 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: blushes, 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. The effective dose equivalent resulting from an administered activity amount of 370 MBq is 4.8 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. Prompt injection of phentolamine followed by propranolol is needed. Maintain a high urine flow to reduce the influence of radiation. **CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Subject to medical prescription (POM). **MARKETING AUTHORISATION HOLDERS.** DE: GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, 18974-00.00. DK: GE Healthcare B.V., DK R. 1013. FR: GE Healthcare SA, NL 18599. NL: GE Healthcare B.V., RVG 57689. NO: GE Healthcare B.V., MTNr. 94-191. **DATE OF REVISION OF TEXT** 9 August 2010.

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

© 2010 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.

References: 1. Jacobson AF et al. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodo-benzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure. Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study. J Am Coll Cardiol 2010;55.

10-2010 JB4260/OS INT'L ENGLISH