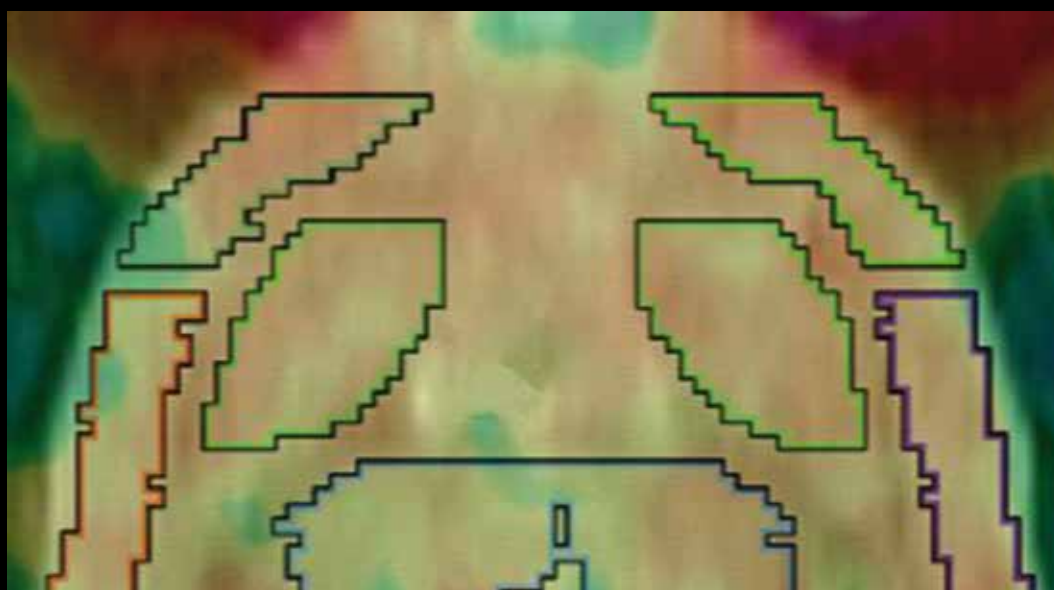


36e jaargang 2014 nummer 3 issn 1381 - 4842

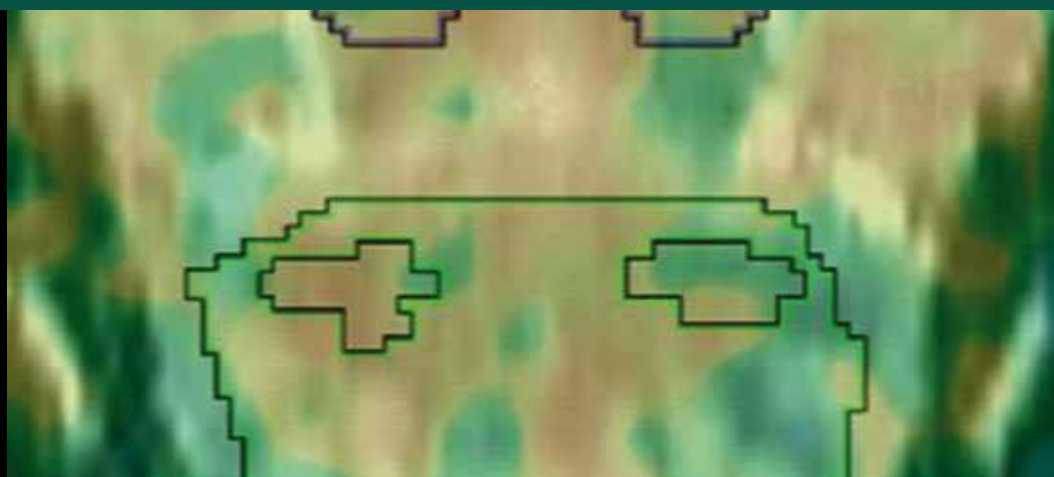
**T I J D S C H R I F T**  
**V O O R**

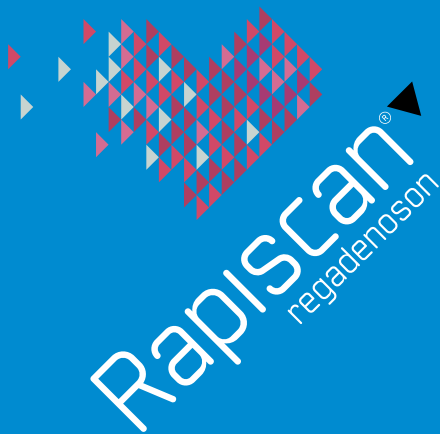
**N U  L E A I R E**  
**G E N E E S K U N D E**



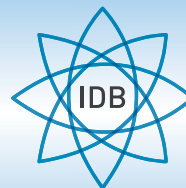
**Samenvattingen voorjaarsvergadering 2014**

**Forum: te veel of te weinig straling?**





**Rapiscan**<sup>®</sup>  
regadenoson



**IDB Holland bv**  
*From Atom to Image*

# Now this won't take a minute...



**Rapiscan is the only standard dose, infusion pump-free, selective coronary vasodilator for use as a pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging.**

- ▶ Administer Rapiscan as a full 10 sec IV injection
- ▶ Flush immediately with 5 ml saline
- ▶ Deliver radiotracer 10-20 seconds after saline flush

## Stress simplified by design

RAPISCAN<sup>®</sup> ▼ (regadenoson)  
ABBREVIATED PRESCRIBING INFORMATION

PRESCRIBERS SHOULD READ THE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC) Rapiscan vials contain regadenoson (400 microgram solution for injection). Indication: Pharmacological stress agent for radionuclide myocardial perfusion imaging in adult patients which are unable to undergo adequate exercise stress. Dosage and Administration: Each 5 mL vial contains 400 micrograms regadenoson, which is injected over 10 seconds into a peripheral vein followed by 5 mL saline (0.9% sodium chloride) solution flush. The radiopharmaceutical should be administered 10-20 seconds after saline injection. The same catheter may be used for Rapiscan and the radiopharmaceutical. Patients should avoid consumption of any products containing methylxanthines (e.g. caffeine) as well as any medicinal products containing theophylline for at least 12 hours before Rapiscan administration. When possible, dipyridamol should be withheld for at least two days prior to Rapiscan administration. Contra-indications: Hypersensitivity to active substance or excipients; patients with second or third degree AV block or sinus node dysfunction who do not have a functioning artificial pacemaker; unstable angina that has not been stabilised with medical therapy; severe hypotension; decompensated heart failure. Precautions: Rapiscan has the potential to cause serious and life-threatening reactions. Continuous ECG monitoring should be performed and vital signs monitored at frequent intervals until ECG parameters, heart rate and blood pressure have returned to pre-dose levels. Aminophyl-

line may be administered by slow intravenous injection to attenuate severe and/or persistent adverse reactions to Rapiscan. Fatal cardiac arrest, life-threatening ventricular arrhythmias, and myocardial infarction may result from the ischaemia induced by pharmacologic stress agents like regadenoson. Adenosine receptor agonists including regadenoson can depress the sinoatrial (SA) and AV nodes and may cause first, second or third degree AV block, or sinus bradycardia. Adenosine receptor agonists including regadenoson induce arterial vasodilation and hypotension. The risk of serious hypotension may be higher in patients with autonomic dysfunction, hypovolemia, left main coronary artery stenosis, stenotic valvular heart disease, pericarditis or pericardial effusions, or stenotic carotid artery disease with cerebrovascular insufficiency. Adenosine receptor agonists may cause bronchoconstriction and respiratory compromise. For patients with known or suspected bronchoconstrictive disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma, appropriate bronchodilator therapy and resuscitative measures should be available prior to Rapiscan administration. Regadenoson stimulates sympathetic output and may increase the risk of ventricular tachyarrhythmias in patients with a long QT syndrome. This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose. However, the injection of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution given after Rapiscan contains 45 mg of sodium. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet. Undesirable effects: Adverse reactions in most patients were mild, transient (usually resolving within 30 minutes) and required no medical intervention. Rapiscan may cause myocardial ischaemia, hypotension leading to syncope and transient ischaemic attacks, and SA/AV node block requiring intervention. Aminophylline may be used to attenuate severe or

persistent adverse reactions. Very common adverse events reported were dyspnoea, headache, flushing, chest pain, electrocardiogram ST changes, gastrointestinal discomfort, and dizziness. Common adverse events reported were paraesthesia, hypoaesthesia, dysgeusia, angina pectoris, atrioventricular block, tachycardia, palpitations, other ECG abnormalities including electrocardiogram QT corrected interval prolonged, hypotension, throat tightness, throat irritation, cough, vomiting, nausea, oral discomfort, back, neck or jaw pain, pain in extremity, musculoskeletal discomfort, hyperhidrosis, malaise, and asthenia. See SPC for details of other undesirable effects. Presentation: One carton contains a single vial of Rapiscan (400 micrograms regadenoson in 5mL solution for injection). Price: Please see your local distributor. ATC code: C01EB21. Legal Classification: UR. Marketing authorization holder: Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd, Regent's Place, 338 Euston Road, London, NW1 3BT, United Kingdom. Marketing authorization number: EU/1/10/643/001 Date of preparation: April 2012.

IDB Holland is the exclusive distributor in The Netherlands

IDB Holland bv	Phone: +31 (0)13 507 9558
Weverstraat 17	Fax: +31 (0)13 507 9912
5111 PV Baarle-Nassau	E-mail: sales@idb-holland.com
The Netherlands	Internet: www.idb-holland.com

Date of preparation: April 2012 RPS EU 12-009

For more information please visit [www.rapiscan-mpi.com](http://www.rapiscan-mpi.com)

Rapiscan is a registered trademark of Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd ©2012 Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd. All rights reserved RPS EU 12-010

**COMMENTAAR**

Recente regelgeving en richtlijnen radiofarmaca flexibeler  
*Dr. R. Lange* 1276

**BIJZONDERE CASUS**

Improved detection of a metastatic adrenal gland using FDG PET with small voxels  
*D. Koopman BSc* 1279

<sup>131</sup>I-iodine uptake in metastatic gallbladder cancer  
*Drs. L. Heijmen* 1282

Hepatobiliary excretion on renography: an uncommon physiological finding  
*Drs. W. Noordzij* 1285

Prostate involvement of systemic granulomatous disease, demonstrated by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT  
*Drs. G.N. Stormezand* 1286

A coincidental finding of bladder herniation on a bone scan  
*Drs. W. Noordzij* 1287

Pulmonary metastasis as presentation of extraskeletal myxoid chondrosarcoma demonstrated by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT  
*Drs. E.C. Owers* 1288

**FORUM**

Al jaren teveel straling? Of te weinig?  
*J.D. van Dijk MSc* 1290

**KLINISCHE TRIAL**

Image guided treatment optimisation with cetuximab for patients with metastatic colorectal cancer 1291

**ABSTRACTS** 1294

**PROEFSCHRIFT**

PET imaging for characterisation of head and neck tumours  
*Dr. B.A.W. Hoeben* 1299

Assessment of serotonergic function by radioligands and microdialysis  
*Dr. A.K.D. Visser* 1301

Molecular imaging of receptor tyrosine kinases in cancer  
*Dr. S. Heskamp* 1303

SPECT and CT imaging in stable coronary artery disease  
*Dr. M. Mouden* 1305

**DIENST IN DE KIJKER**

MICA - Molecular Imaging Center Antwerp  
*Dr. P.J. Guns* 1306

**CURSUS- EN CONGRESAGENDA** 1310

*Infobesitas*

'Het overstelpt worden door allerlei informatie en vervolgens ook voortdurend naar nieuwe informatie op zoek zijn, vooral veroorzaakt en ingegeven door de opkomst van allerlei nieuwe media; informatieovervloed'. Deze beschrijving zult u vinden als u het woord *infobesitas* opzoekt in de online encyclopedie (uiteraard gebruikt u hiervoor de nieuwe media, want wie heeft er immers heden ten dage nog een encyclopedie, vaak uitgevoerd in meerdere delen, in de kast staan?).

Dit jaar was ik met mijn gezin en vrienden op vakantie op een eiland aan de Franse Atlantische kust. Op de camping was alleen WIFI ontvangst ter hoogte van het inschrijfbureau/campingwinkeltje. Net buiten het bureau waren wat bankjes neergezet die overdag vrijwel continu bezet waren door campinggasten, uiteraard om zittend gebruik te kunnen maken van internet. Al snel waren wij in discussie waarom het voor velen toch zo belangrijk is om ook in vakantieperiodes regelmatig online te zijn. We redeneerden dat het vooral mensen zouden zijn die bijvoorbeeld een eigen bedrijf hebben en dagelijks (gratis) hun e-mail willen controleren om geen opdrachten of klanten kwijt te raken. Ook werd geopperd dat een deel daar gewoon zit uit gewoonte om dagelijks een aantal uren online op zoek te gaan naar nieuwe informatie. Omdat mijn nieuwsgierigheid was gewekt, ging ik op onderzoek uit. Ik sprak een aantal WIFI gebruikers aan, en kwam er al snel achter dat de ruime meerderheid inderdaad op zoek was naar nieuwe informatie. Een enkeling gaf ook spontaan aan 'het niet te kunnen laten'.

De nieuwe media spelen dus een grote rol in het aanbod van nieuwe informatie. Binnen de redactie komt dan ook regelmatig de discussie naar voren of we ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde in de toekomst digitaal aan moeten gaan bieden. In de naaste toekomst zullen wij ook graag uw mening hierover weten.

In eerdere uitgaves van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde is de discussie al gestart of de <sup>18</sup>F-FDG dosis, als een moderne PET scanner wordt gebruikt, wel lineair evenredig moet zijn met het gewicht van de patiënt, en of aldus de stralingsdosis niet regelmatig aangepast zou kunnen worden. In dit nummer van ons tijdschrift gaat collega van Dijk op deze ingeslagen weg door, en bediscussieert dat we wellicht ook bij SPECT onderzoek ernaar zouden moeten streven om de stralingsdosis in voorkomende gevallen te verlagen, uiteraard met behoud van diagnostische kwaliteit. Tenslotte vindt u in deze editie de samenvattingen van het succesvol verlopen voorjaarscongres dat plaatsvond op 23 mei 2014 in Amersfoort, alsook samenvattingen van een aantal proefschriften en interessante casuïstiek.

**Jan Booij**  
Hoofdredacteur



*Voorplaat: <sup>11</sup>C-MDL 100907 PET (MDL bindt aan serotonine 2A receptoren) hersenopname in de rat, geprojecteerd over een MRI opname (met dank aan Dr. A.K.D. Visser, afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire beeldvorming, Universitair Medisch Centrum Groningen)*

# Recente regelgeving en richtlijnen radiofarmaca flexibeler

**Drs. R. Lange, ziekenhuisapotheker**

*Meander Medisch Centrum, Amersfoort*

## GMP

De Good Manufacturing Practice (GMP)-richtlijnen zijn ontwikkeld om de patiëntveiligheid te garanderen van geneesmiddelbereidingen (1). Fabrikanten die geneesmiddelen in de handel brengen, ook in het geval van radionuclidegeneratoren, radionuclide-uitgangsstoffen (precursors) en radiofarmaceutische kits, moeten een fabrikantenvergunning en een handelsvergunning bezitten en aan de GMP-richtlijnen voldoen. Dit is vastgelegd in Directive 2001/83/EC, de 'Europese geneesmiddelenwet' (2). Ook zijn de GMP-richtlijnen verplicht bij het bereiden van geneesmiddelen voor onderzoek, zoals is opgenomen in Directive 2001/20/EC, de 'Clinical Trial Directive' (3). Een uitzondering wordt gemaakt voor geneesmiddelen die op recept in een apotheek worden bereid voor individuele patiënten. De lidstaten zijn verantwoordelijk voor het opstellen van regels die dan in plaats van de GMP-richtlijnen van kracht zijn.

## GMP-z

Al sinds 1996 is er in Nederland naast de GMP een richtlijn voor het bereiden van geneesmiddelen in ziekenhuizen beschikbaar: de GMP Ziekenhuisfarmacie (GMP-z) (4). Deze richtlijn mag gehanteerd worden als een bepaald proces niet of niet adequaat in de GMP beschreven wordt. Dit is bijvoorbeeld het geval voor het bereiden en voor toediening gereed maken van radiofarmaca in ziekenhuizen. De laatste jaren is hard gewerkt om alle hoofdstukken van de GMP-z te herzien en te actualiseren. Hierbij wordt per GMP-item eerst de letterlijke GMP-tekst genoemd. Indien deze niet of niet geheel toepasbaar is voor de ziekenhuisfarmacie, wordt een alternatieve GMP-z tekst genoemd, zo nodig vergezeld van een toelichting. Ook zijn alle aan speciale onderwerpen gewijde bijlagen (annexen) van de GMP 'vertaald' naar de GMP-z, als laatste de Annex 3 – Bereiden van radiofarmaca (5). Inmiddels is dit document door de ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) aangenomen en na discussie en een kleine herziening in december 2013 door de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) geaccordeerd. Hieronder worden de belangrijkste onderwerpen van deze Annex genoemd en toegelicht.

## GMP-z Annex 3

De tekst begint met een inleiding waarin het toepassingsgebied toegelicht wordt: "Annex 3 van de

GMP-z is van toepassing bij bereiding van radiofarmaca voor individuele patiënten, waarbij gebruikgemaakt wordt van niet-geregistreerde radionuclidegeneratoren en/of kits, het radiofarmacon voor PET gebruikt wordt of een radionuclide-uitgangsstof is en niet in kader van klinisch onderzoek". Bij dit type bereidingen moet gewerkt worden in een GMP klasse A werkruimte (b.v. een veiligheidswerkbank) die in een cleanroom van GMP klasse D is opgesteld.

In het geval van bereiding van radiofarmaca voor klinisch onderzoek is de GMP van toepassing, inclusief de annexen (met name Annex 3 Bereiden van radiofarmaca, Annex 1 Bereiden van steriele geneesmiddelen en Annex 13 Onderzoeksgeneesmiddelen (Investigational Medicinal Products, IMPs) (6–8). Hierbij zou de achtergrondruimte GMP klasse B moeten zijn, maar bestaat de mogelijkheid om op basis van een risico-evaluatie klasse C of zelfs klasse D toe te passen.

GMP-z Annex 3 is niet van toepassing op zogenaamde "voor toediening gereed maken" (VTGM)-handelingen, uitgaande van geregistreerde generatoren en kits en het optrekken van 'ready to use'-radiofarmaca in een spuit. In dat geval zijn de specifieke ziekenhuisfarmacie-hoofdstukken Z3 en Z4 van de GMP-z van toepassing, waarbij een klasse D achtergrondruimte niet in alle gevallen noodzakelijk is. Vervolgens worden 51 onderwerpen behandeld, waarvan in veel gevallen de GMP-tekst toepasbaar is. Deze onderwerpen betreffen stralingsveiligheid, kwaliteitsborging, personeel, ruimtes en apparatuur, documentatie, productie, kwaliteitscontrole, vrijgifte, bewaarmonsters en distributie. Hieronder worden de punten waar een aparte GMP-z tekst geformuleerd is samengevat.

Voor parenterale radiofarmaca wordt verwezen naar de GMP-z-versie van Annex 1, hetgeen een minder strenge classificatie van de achtergrondruimte mogelijk maakt. Vrijgifte van bereide radiofarmaca vindt plaats door een bevoegd apotheker. Als de GMP van toepassing is (bijvoorbeeld bij klinisch onderzoek) moet de vrijgifte door een aangemelde qualified person (QP) plaatsvinden. Soms is voorlopige vrijgifte nodig voordat de volledige kwaliteitscontrole is afgerond. Dit mag gedelegeerd worden aan een bevoegd medewerker, onder verantwoordelijkheid van de apotheker. Na afronden van de volledige kwaliteitscontrole vindt definitieve vrijgifte plaats door de apotheker.

De bereidende medewerkers moeten minimaal een diploma stralingsveiligheid niveau 5B hebben, en (ziekenhuis)

apothekers radiofarmacie minimaal niveau 4B. Voor alle bij de radiofarmacie betrokkenen personen is aantoonbare basiskennis van GMP vereist, alsmede kennis van Good Clinical Practice (GCP) in het geval van klinisch onderzoek.

Indien een membraanfilter gebruikt wordt bij de bereiding, mag de integriteitstest op basis van een risico-analyse uitgesteld worden tot na de voorlopige vrijgifte. In het geval van bereidingen voor routinezorg hoeven geen monsters bewaard te worden voor eventueel later onderzoek. Voor andere bereidingen dienen wel referentiemonsters te worden bewaard gedurende minimaal 6 maanden na de vervaldatum, tenzij hier beargumenteerd van wordt afgeweken. Bij uitgangsmaterialen is deze termijn minimaal 2 jaar.

Dankzij een goede voorbereiding door de Special Interest Group (SIG) Radiofarmacie en Nucleaire Geneeskunde van de NVZA is het gelukt een goed toepasbare richtlijn te ontwikkelen voor de kleinschalige bereiding van radiofarmaca in ziekenhuizen, en goedkeuring te verkrijgen door IGZ. Passende en haalbare condities of maatregelen kunnen vastgesteld worden op basis van een risico-evaluatie.

### Recente internationale ontwikkelingen op het gebied van wet- en regelgeving

Op het internationale vlak is ook veel beweging op het gebied van de wet- en regelgeving met betrekking tot de bereiding van radiofarmaca.

In april 2014 is een tweede concept verschenen van General chapter '5.19 Extemporaneous preparation of radiopharmaceutical preparations' voor de Europese Farmacopee (9). Dit hoofdstuk is niet gericht op de industriële productie, maar op de kleinschalige bereiding van radiofarmaca in bijvoorbeeld ziekenhuizen. Dit hoofdstuk beoogt de kwaliteitsborging voor de gangbare radiofarmacabereidingen te standaardiseren en daarmee de verschillen in het kwaliteitsborgingsniveau tussen de lidstaten te overbruggen (10). Vanuit dit hoofdstuk wordt voor kwaliteitssystemen verwezen naar een aantal andere bronnen:

- de 'Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals' van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) (11);
- de 'Guide to good practices for preparation of medicinal products in healthcare establishments' (GPP-guide) van de Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), waar in maart 2014 ook een interpretatie van GMP Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals in opgenomen is (12).

De PIC/S-documenten zijn opgesteld door de internationaal samenwerkende inspecties en geven een interpretatie van de GMP-richtlijnen.

Voor richtlijnen voor risico-evaluatie wordt verwezen naar

de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q9-richtlijn (13).

Zowel in het nieuwe hoofdstuk voor de Farmacopee als in Annex 3 van de PIC/S GPP-guide wordt flexibeler omgegaan met de GMP-verplichtingen. Zo mag bijvoorbeeld de classificatie van de achtergrondruimte van de bereiding op basis van een risico-evaluatie worden vastgesteld.

### Nieuwe Clinical Trial Regulation


Een echte doorbraak is bereikt met de nieuwe 'Clinical Trial Regulation', die in april 2014 door het Europese Parlement is aangenomen (14). Het was gebleken dat het aantal klinische studies in Europa al jaren terugliep en achterbleef bij de aantallen in de Verenigde Staten en Canada, met name door de steeds strengere wet- en regelgeving die onder andere hoog-geclassificeerde cleanrooms en uitgebreide kwaliteitssystemen verplicht stelde. Hierbij werd geen rekening gehouden met de speciale eigenschappen van radiofarmaca zoals de zeer lage farmacologische dosis en de doorgaans zeer korte tijd tussen bereiding en toediening ten gevolge van radioactief verval. Door vakkundig lobbywerk van de EANM is het nu gelukt een uitzonderingspositie voor radiofarmaca te bewerkstelligen (15). Voor diagnostisch toegepaste radiofarmaca die voor klinisch geneesmiddelenonderzoek gebruikt worden en die lokaal bereid worden is een fabrikantenvergunning niet meer nodig en hoeven de GMP-richtlijnen niet meer te worden gevolgd. Ook zijn de regels voor etikettering van radiofarmaca vereenvoudigd. Een 'Regulation' hoeft niet vertaald te worden en is rechtstreeks van kracht in alle lidstaten. Wel is een overgangstermijn van minimaal 2 jaar van kracht, zodat deze wetgeving op zijn vroegst in 2016 volledig geïmplementeerd is. Dit is de eerste wetgeving die nadrukkelijk een uitzondering maakt voor een belangrijk deel van de radiofarmaca. Het is natuurlijk de vraag welke lichtere regels hiervoor in de plaats komen. Dit is de verantwoordelijkheid van de nationale autoriteiten.

### Conclusie

De ontwikkelingen in de eerste helft van 2014 tonen aan dat de Europese autoriteiten zich bewust zijn van de speciale eigenschappen van radiofarmaca en dat hiervoor proportionele en risico-gebaseerde regelgeving op zijn plaats is. Nu in veel gevallen de industriële GMP-richtlijnen niet meer van toepassing zijn, is het zaak dat alle lidstaten met de lokale autoriteiten vervangende richtlijnen vaststellen. Hierbij kan de EANM mogelijk een coördinerende rol spelen. In dit kader is het prettig dat in Nederland al een veldnorm is overeengekomen met IGZ in de vorm van de GMP-z Annex 3.

### Referenties

1. European Commission. EudraLex volume 4 [Internet]. <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4>. Geraadpleegd op 14 juli 2014.

2. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 november 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Off. J. Eur. Union.* 2001;L:67–128.
3. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 april 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of. *Off. J. Eur. Union.* 2001;L:34–44.
4. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA). Good Manufacturing Practice Ziekenhuizen (GMP-z) [Internet]. [http://nvza.nl/openbare\\_informatie/gmp-z\\_richtlijn](http://nvza.nl/openbare_informatie/gmp-z_richtlijn). Geraadpleegd op 14 juli 2014.
5. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA). GMP-z Annex 3 : Bereiding van radiofarmaca. 2013 p. 1–9.
6. European Commission. Eudralex Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products [Internet]. 2008 p. 1–16. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008\\_11\\_25\\_gmp-an1\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf). Geraadpleegd op 14 juli 2014.
7. European Commission. Eudralex Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals [Internet]. 2008 p. 1–8. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008\\_09\\_annex3\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_09_annex3_en.pdf). Geraadpleegd op 14 juli 2014.
8. European Commission. Eudralex Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 13 Investigational Medicinal Products [Internet]. 2010 p. 1–19. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009\\_06\\_annex13.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2009_06_annex13.pdf). Geraadpleegd op 14 juli 2014.
9. EDQM. 5.19. Extemporaneous preparation of radiopharmaceutical preparations. *Pharmeuropa* [Internet]. 2014;26:1–10. [http://pharmeuropa.edqm.eu/TextsForComment/NetisUtils/srvrutil\\_getdoc.aspx/0L3atCJKrELmrCJamC4KkQ7Hj//51900E.pdf](http://pharmeuropa.edqm.eu/TextsForComment/NetisUtils/srvrutil_getdoc.aspx/0L3atCJKrELmrCJamC4KkQ7Hj//51900E.pdf). Geraadpleegd op 14 juli 2014.
10. Decristoforo C, Peñuelas I. Towards a harmonized radiopharmaceutical regulatory framework in Europe? *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53:394–401.
11. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37:1049–62.
12. Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-4 [Internet]. 2014 p. 1–56. <http://www.picscheme.org/publication.php>. Geraadpleegd op 14 juli 2014.
13. European Medicines Agency. Quality Risk Management (ICH Q9) [Internet]. 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf). Geraadpleegd op 14 juli 2014.
14. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Off. J. Eur. Union* [Internet]. 2014;L:1–76. [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL\\_2014\\_158\\_R\\_0001&from=EN](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001&from=EN). Geraadpleegd op 14 juli 2014.
15. Decristoforo C, Penuelas I, Elsinga P, Ballinger J, Windhorst A, Verbruggen A, et al. Radiopharmaceuticals are special, but is this recognized? The possible impact of the new Clinical Trials Regulation on the preparation of radiopharmaceuticals. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* [Internet]. 2014. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00259-014-2838-z>. Geraadpleegd op 14 juli 2014. 

# Improved detection of a metastatic adrenal gland using FDG PET with small voxels

D. Koopman BSc<sup>1</sup>, Dr. J.A. van Dalen<sup>2</sup> and Dr. P.L. Jager<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MIRA Institute for Biomedical and Technical Medicine, University of Twente, Enschede, The Netherlands

<sup>2</sup> Isala Hospital, Department of Medical Physics, Zwolle, The Netherlands

<sup>3</sup> Isala Hospital, Department of Nuclear Medicine, Zwolle, The Netherlands

## Abstract

**Koopman D, Van Dalen JA, Jager PL. Improved detection of a metastatic adrenal gland using FDG PET with small voxels.** In this case report, we illustrate the clinical value of small voxel reconstructions that are now possible in modern PET scanners, in a patient with lung cancer and a suspicious adrenal gland. A patient with suspected lung cancer underwent a FDG PET/CT scan. The scan, initially reconstructed with a standard voxel size of 4x4x4 mm<sup>3</sup>, consistent with EANM guidelines, revealed a primary lung tumour and one enlarged mediastinal lymph node. Furthermore, the right adrenal gland showed slightly increased FDG uptake on PET (SUV<sub>max</sub> 4.1). However, the adrenal-to-liver ratio was just 1.6 and the gland was not enlarged on CT. Therefore, the gland was considered to be benign and the patient received combined chemoradiotherapy with curative intention. Two months after treatment initiation, the patient experienced bone pain and a second FDG PET/CT scan revealed disease progression with multiple bone metastases and clearly elevated FDG uptake (SUV<sub>max</sub> 9.6) in the enlarged right adrenal gland. Retrospectively, we reanalysed this gland on the first PET scan, now using a small voxel reconstruction (2x2x2 mm<sup>3</sup>) and measured a 32% increase in the SUV<sub>max</sub> (now 5.4) as well as 38% increase in the adrenal-to-liver ratio (now 2.2). Evaluation of the right adrenal gland on the initial FDG PET images using a small voxel reconstruction made the gland much more likely to harbour metastatic disease. Using a small voxel reconstruction in the evaluation of a suspicious adrenal gland, we found a higher SUV<sub>max</sub> and adrenal-to-liver ratio, which probably improves the early detection of adrenal gland metastatic disease.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2014; 36(3):1279-1281**

A 68-year old woman, suspected of lung cancer, underwent a whole body <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography (FDG PET/CT) scan for disease staging. The scan was acquired on the novel time-of-flight (TOF) Ingenuity PET combined with a 128-slice CT scanner (Philips)

## FDG PET/CT

On the FDG PET scan, reconstructed using a protocol consistent with EANM guidelines (1), which includes a PET voxel size of 4x4x4 mm<sup>3</sup>, increased FDG uptake was observed in a tumour (diameter 22 mm, maximum standardised uptake value (SUV<sub>max</sub>) 14.7) located in the left lung and an enlarged lymph node (diameter 40 mm, SUV<sub>max</sub> 18.0) in the left hilar region. Furthermore, minor increased FDG uptake was seen in the right adrenal gland visually just slightly higher than the normal image noise (figure 1). SUV<sub>max</sub> was 4.1 and the adrenal-to-liver ratio was 1.6. Furthermore, on CT there was no enlargement of the gland. These findings were somewhat contradictory and raised serious doubt as to the malignant nature of the gland. We refrained from biopsy and ultimately the gland was considered to be benign. Moreover, there were no other indications for distant metastatic disease.

## Diagnosis and treatment

The enlarged mediastinal lymph node was evaluated during an endoscopic ultrasound (EUS) procedure. Sample analysis confirmed the presence of a metastatic lymph node and the disease was staged as T1a/N2/M0 (stage 3A). With an ultimate curative intention, the patient was started on induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy.

## Follow-up

The patient received two chemotherapy courses. However, after two months the patient complained of bone pain and a follow-up FDG PET/CT scan was acquired. Despite the chemotherapy, the disease had progressed with now intense FDG uptake in several bones but also in the right adrenal gland, as can be seen in figure 2. This time there was no doubt about the presence of metastatic disease in the right adrenal gland, as on CT it was definitely enlarged and on PET it was visually positive with a SUV<sub>max</sub> of 9.6.

## Evaluation of the adrenal gland using a small voxel reconstruction

Retrospectively, we re-evaluated the right adrenal gland FDG uptake on the first FDG PET/CT scan now using a reconstruction with a PET voxel size of 2x2x2 mm<sup>3</sup>. In figure 3, the PET images of both the standard and the small voxel reconstructions are presented. The right adrenal gland uptake is clearly more pronounced (SUV<sub>max</sub> 5.4) with higher contrast compared to the liver (ratio 2.2) on the small voxel image, despite of the increase in image noise.

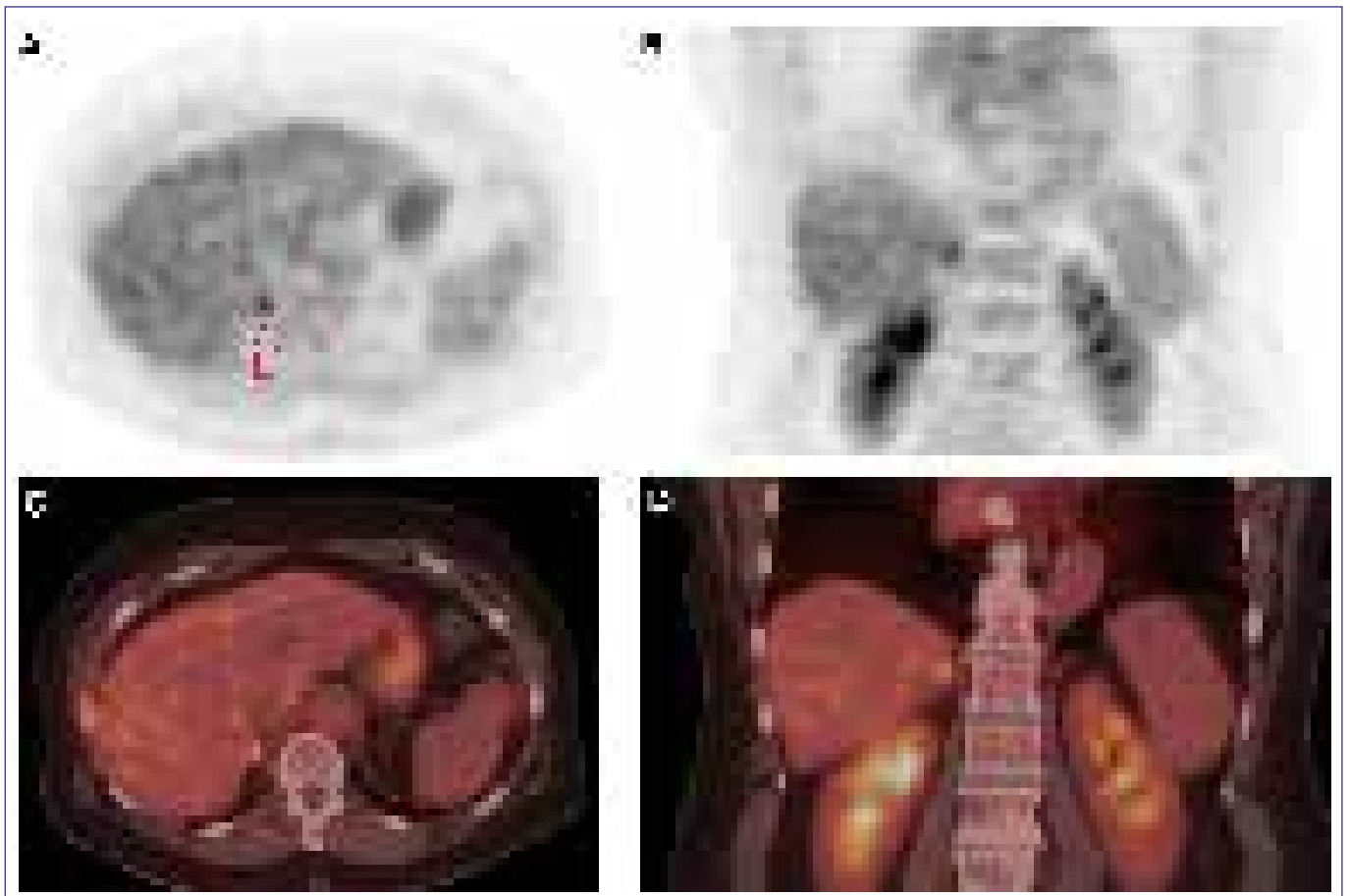


Figure 1. FDG PET/CT images of a 68-year old woman with lung cancer: axial PET image (A), coronal PET image (B), axial fused PET/CT image (C) and coronal fused PET/CT image (D). Some increased FDG uptake is localised in the right adrenal gland (red arrow), although the gland was not enlarged on the CT scan and the adrenal-to-liver ratio was 1.6.

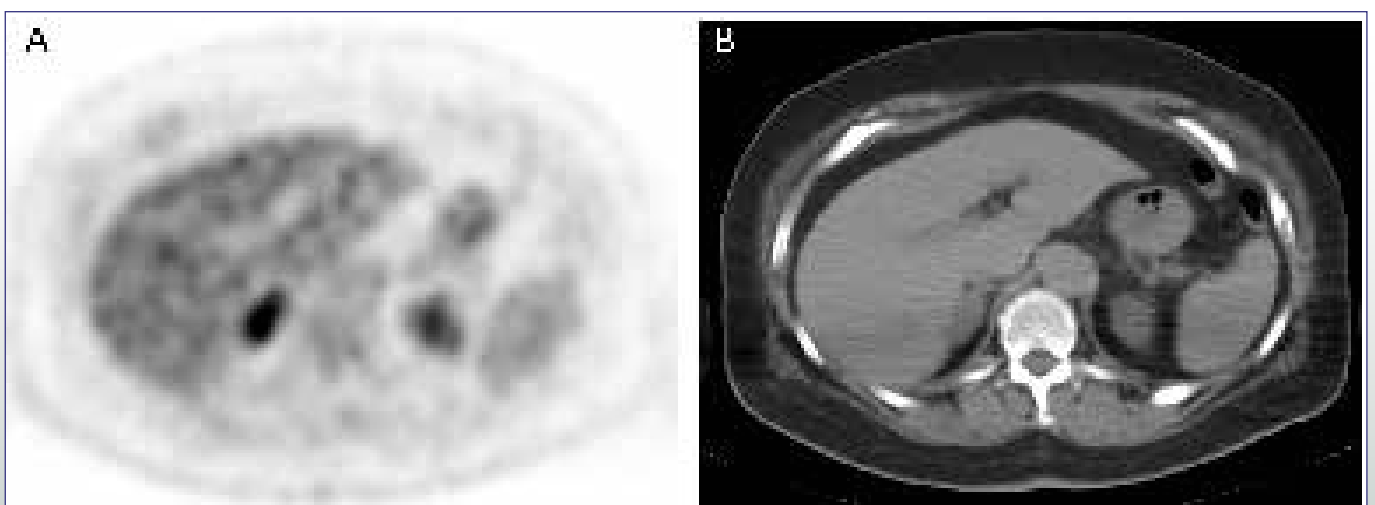


Figure 2. Axial image of the follow-up PET/CT scan. A: FDG PET image with intense FDG uptake ( $SUV_{max}$  9.6), localised in the right adrenal gland. B: CT image (for attenuation correction) with the enlarged right adrenal gland (diameter 35 mm).



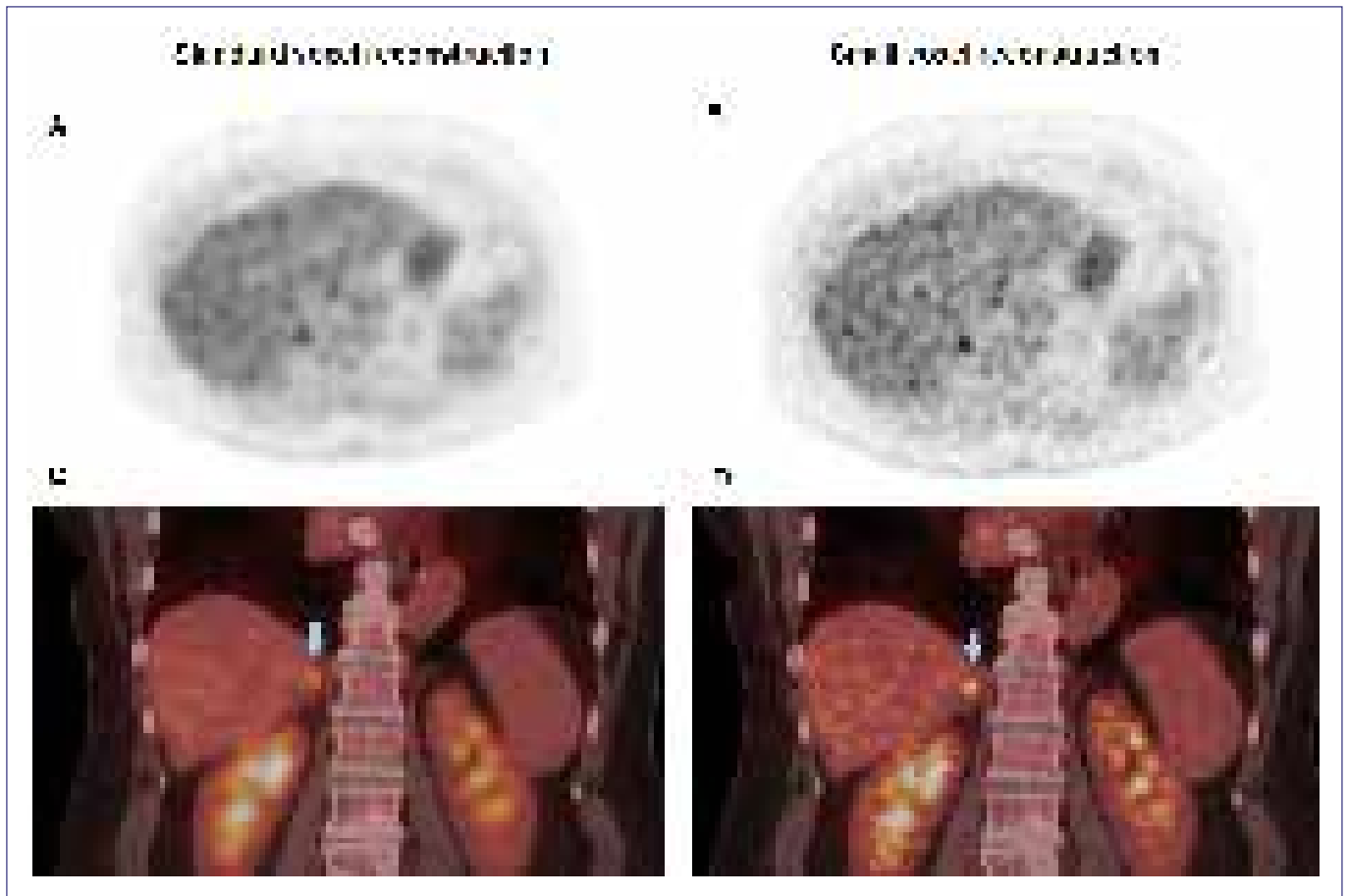


Figure 3. Axial PET (A,B) and coronal fused PET (C,D) images reconstructed with the standard voxel (A,C) and small voxel (B,D) reconstruction. The  $SUV_{max}$  of the right adrenal gland was 4.1 on the standard reconstruction and increased with 32% to 5.4 on the small voxel reconstruction. Furthermore, the adrenal-to-liver ratio increased by 38% from 1.6 (standard voxels) to 2.2 on the small voxel reconstruction.

### Discussion and conclusion

In this case report we demonstrated the impact of a small voxel PET reconstruction on a suspected adrenal gland. We found a higher  $SUV_{max}$  and adrenal-to-liver ratio in the adrenal gland on the small voxel reconstructed images. Although our initial conclusion of the benign nature of the adrenal gland can retrospectively be debated, there is little doubt that the 2 mm reconstruction would have significantly increased the likelihood of reading the gland as malignant and might have led to either a biopsy or direct conclusion of M1 disease which would have changed the treatment plan. The small voxel reconstruction probably improves the early detection of adrenal gland metastatic disease.

The impact of a small voxel reconstruction on uptake values was recently demonstrated in a phantom study by Kolthammer et al. (2). They demonstrated that using a small voxel reconstruction, a higher image resolution is achieved with higher contrast recovery coefficients for small spheres (diameter < 12 mm). In our work in progress, we are reaching similar conclusions in vivo. Using such small reconstructions, cut-off thresholds need to be redefined,

but it appears that sensitivity values increase significantly at a stable or slight reduction of specificity values.

The small voxel reconstruction does not fulfil EANM imaging requirements because the contrast recovery coefficients of small phantom spheres (< 10 mm) are above upper limits. Compliance with EANM imaging requirements as described by Boellaard et al. (1), should be met at all times to obtain standardised and comparable image resolutions and SUV recoveries. Therefore, we consider the 'deviating' small voxel reconstructed images *in addition* to the standard reconstructed images. Using only the standard reconstruction may limit the potential value of new PET technologies.

### References

1. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Med Mol Imaging*. 2010;37(1):181-200
2. Kolthammer JA, Su KH, Grover A, et al. Performance evaluation of the Ingenuity TF PET/CT scanner with a focus on high count-rate conditions. *Phys Med Biol*. 2014;59(14):3843

# 131-iodine uptake in metastatic gallbladder cancer

Drs. L. Heijmen, E.A. Usmanij, MSc, C. Brouwer, MSc, drs. B.F. Bulten, dr. M.J.R. Janssen

Department of Nuclear Medicine, Radboud university medical center, Nijmegen

## Abstract

**Heijmen L, Usmanij EA, Brouwer C, Bulten BF, Janssen MJR. 131-iodine uptake in metastatic gallbladder cancer.** 131-iodine (<sup>131</sup>I) uptake in metastatic gallbladder cancer; we present the case of a 43 year old woman treated for recurrent small cell gallbladder cancer. Due to a primary hypercalcaemia and hypophosphatemia a parathyroid scan was performed. A high uptake of pertechnetate in the cervical lymph nodes was seen. Diagnostic <sup>131</sup>I scan was performed showing iodine retention in the metastatic lesions, lasting up to five days. In this case uptake in metastatic disease was positive for 18-fluorine (<sup>18</sup>F) FDG, 99m-technetium (<sup>99m</sup>Tc) pertechnetate and <sup>131</sup>I. The mechanism of iodine trapping is not known, but we suspect that the cells express a form of sodium iodide symporter on their surface. To our knowledge this is the first case report showing <sup>131</sup>I uptake in (metastatic) gallbladder cancer; this finding might prove useful for <sup>131</sup>I therapy in selected cases in metastatic gallbladder cancer.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2014; 36(3):1282-1284**

A 43 year old woman was diagnosed with recurrence of small cell gallbladder cancer (GBC) in 2012, after a complete resection of the primary T3N1 tumour in 2011. She received paclitaxel and carboplatin from October till November 2012, resulting in a partial response with only very limited disease remaining. The progression free interval lasted over six months. Because of the good response and limited toxicity, this treatment was repeated when disease progression was established in June 2013.

In December 2013 the patient presented with complaints of nausea and vomiting in the emergency room, which turned out to be due to hypercalcaemia and hypophosphatemia. An <sup>18</sup>F-FDG PET scan was performed to assess disease progression and detect possible bone metastases. <sup>18</sup>F-FDG PET showed rapid disease progression of the GBC, with cervical and mediastinal lymph node metastases, extensive liver metastases and peritoneal carcinomatosis (figure 1). However, no bone metastases were detected. Additional laboratory testing revealed high PTH-levels: 110 pmol/L

(normal 1.0-6.5 pmol/L) and low PTH-like peptide < 0.3 pmol/L (normal < 0.6 pmol/L). Therefore, primary hyperparathyroid disease was suspected. In January 2014 a parathyroid scan was performed to rule out primary hyperparathyroid disease as the cause of the hypercalcaemia. The parathyroid scan was performed using a dual tracer technology with 50 MBq <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate and 550 MBq <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin.

Pertechnetate images were made 20 minutes after injection and showed, besides homogeneous uptake in the thyroid gland, high uptake in the cervical nodes (metastases of GBC). The subtraction images showed photopenia at the location of the cervical nodes, suggesting no uptake of tetrofosmin, nor was a parathyroid adenoma detected (figure 2). It was hypothesised that the hypercalcaemia was due to PTH-production in the tumours, although PTH secretion in non-parathyroid tumours is very rare.

Given the poor clinical condition of the patient, due to disease progression and severe hypercalcaemia, chemotherapeutic treatment with paclitaxel and carboplatin was started. However, because of the high uptake of pertechnetate in the GBC metastases, we speculated the patient might also be a candidate for <sup>131</sup>I treatment. We performed sequential imaging after injection of 75 MBq <sup>131</sup>I. High <sup>131</sup>I uptake in the (FDG-avid) metastases was shown, lasting five days (figure 3). She therefore seemed a possible candidate for <sup>131</sup>I therapy. However, despite chemotherapy and denosumab, our patient showed rapid clinical deterioration and increasing hypercalcaemia. Given the very poor prognosis, best supportive care was given to the patient and she passed away a few weeks later.

## Discussion

GBC is a rare malignancy, with an incidence ranging between 122 and 186 over the last decade in the Netherlands, as reported by the Dutch Cancer Registration (NKR). Women are affected more often than men, with a ratio of roughly 2:1. The 1-year survival is estimated to be around 30% (1). GBC can be divided into different histologic types, with adenocarcinoma as the most frequently encountered type (76%) and small cell carcinoma as the rarest, accounting for only 0.5% of cases (2). GBC is associated with multiple risk factors, of which gall stone disease is the strongest factor with a pooled relative risk of 4.9. Other associations were found with obesity, multiparity and chronic infections with *Salmonella* ssp. and *Helicobacter* ssp (3).

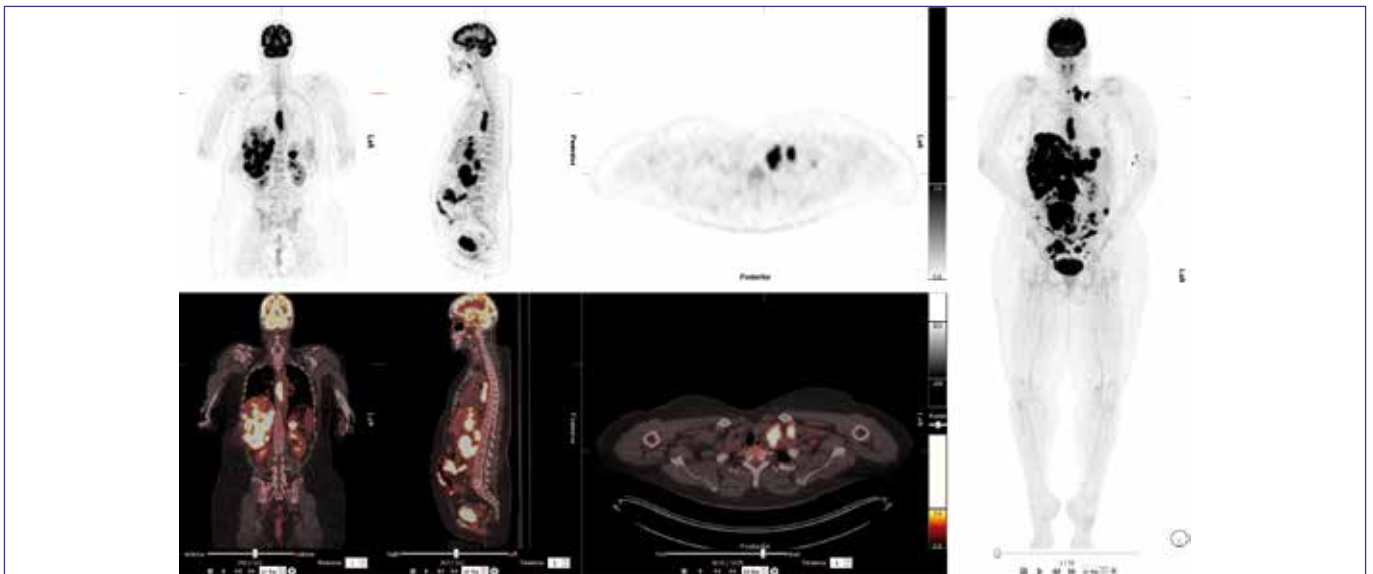


Figure 1. FDG PET/CT which reveals cervical and mediastinal lymph node metastases, extensive liver metastases and peritoneal disease.

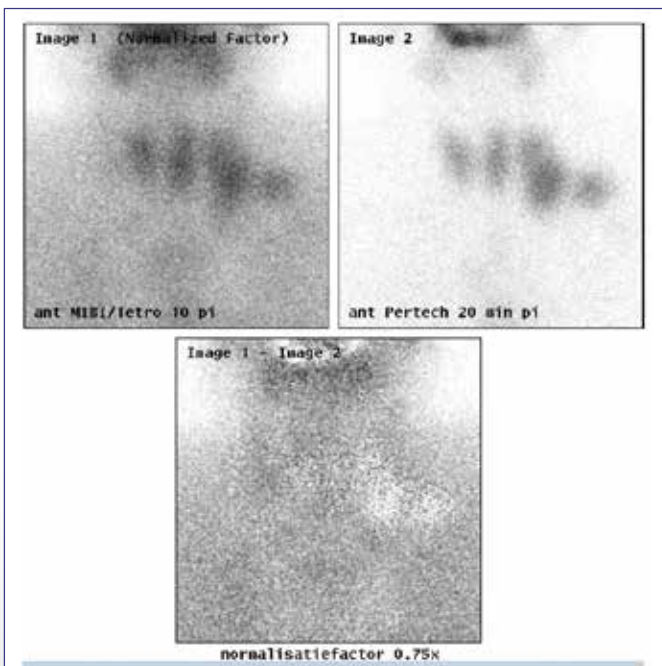


Figure 2. Planar images of parathyroid scan reveal high uptake of pertechnetate in the cervical lymph nodes (blue arrow top left).

While the pathogenesis of GBC is not yet elucidated, the primary hypothesis nowadays is that chronic irritation of the gallbladder mucosa over a period of some years predisposes malignant transformation or promotes carcinogenic exposure or genetic predisposition. A persisting inflammatory response with release of mediators is thought to contribute to proliferation of cells, resistance of apoptosis, induction of angiogenesis and evasion of immune response, resulting in a (pre-)malignancy (4).

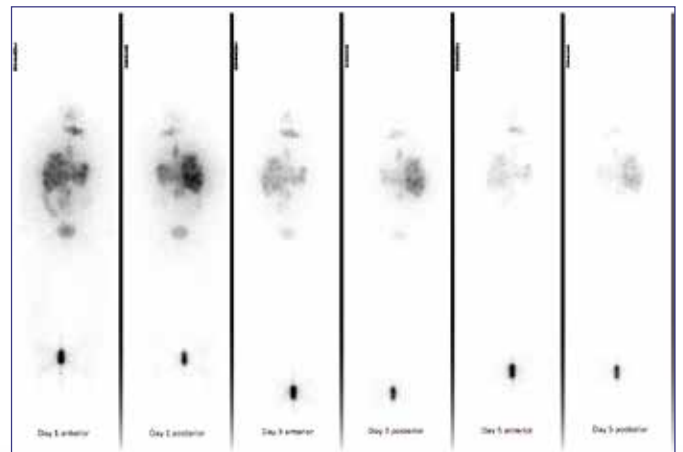


Figure 3. Whole body <sup>131</sup>I scan, showing <sup>131</sup>I uptake in the gallbladder metastases in cervical and mediastinal lymph nodes, liver and peritoneum, decreasing over time.

Usually, patients present with painless jaundice. Frequently, a dilation of the intrahepatic biliary tract is then found on echo, CT or MRI. The next step in the work up then is to obtain a cytologic specimen to confirm malignancy, but the endoscopic procedure is challenging and the sample is often not obtained or insufficient to verify a diagnosis. Due to the low sensitivity, a negative pathology conclusion doesn't exclude a patient from an operation (5,6). While <sup>18</sup>F-FDG PET/CT is not yet included in the standard work up with regard to staging of disease, a study by Petrowsky et al. (7) showed a 100% sensitivity in the assessment of distant metastases of GBC, while contrast enhanced CT (ceCT) only had a 25% sensitivity. Furthermore, the primary tumour was detected in all patients with FDG-PET/CT, while

ceCT detected 11/14 tumours (71%). All primary tumours showed an intense  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake with a median  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of 9.9. There was a change of treatment in 17% of patients. Recent studies confirm these results (8,9). In our case, GBC metastases were visualised on a dual-phase parathyroid scan with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin. On both images a clear uptake in the known lymph node metastases is seen (figure 1). Because  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate selectively accumulates in thyroid tissue, the uptake of pertechnetate in the GBC metastases implies that this tissue has thyroid-like characteristics (i.e. a sodium iodide symporter). In literature, the accumulation of pertechnetate in both healthy gallbladder tissue and GBC has never been described. However, the uptake of iodine in gallbladder has been reported before, though rarely. In one case report iodine accumulated in a seemingly normal gall bladder (10), while in other case reports the underlying causes are identified. A functional obstruction (11) or chronic cholecystitis (12) could lead to visualisation of the gallbladder on iodine radioactive iodine scan. Brucker-Davis *et al* (13) listed four mechanisms of iodine trapping: (a) elimination of iodine in body fluids (e.g. functional obstruction of the gallbladder); (b) inflammation or infection; (c) transudates or cysts; (d) non-thyroid neoplasms, which features malignancies like gastric carcinoma, lung cancer or Warthins tumour. It is thought that these tumours synthesise thyroglobulin-like peptides, which account for the iodine uptake (14).

However, in our case we performed a  $^{131}\text{I}$  retention scan to estimate the target dose to tumour cells in case of  $^{131}\text{I}$  therapy. We saw long lasting iodine trapping in the GBC metastases, on which dosimetric calculations were performed and showed that radioactive  $^{131}\text{I}$  therapy could achieve a reasonable target dose. This does not exclude the above-mentioned mechanisms of uptake, but it adds the possibility of active trapping of iodine by a sodium iodide symporter.

In conclusion, we encountered a very rare case of metastasised GBC, of which the metastases were visualised with  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate and iodine-131. The mechanism of iodine trapping is not known, but we suspect that the cells express a form of sodium iodide symporter on their surface.

## References

1. Registratie NK. Cijfers over kanker. 2014 [cited 2014 10-07-2014]; Available from: <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
2. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer*. 1992;70(6):1493-7. Epub 1992/09/15.
3. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;118(7):1591-602. Epub 2006/01/07.
4. Li Y, Zhang J, Ma H. Chronic inflammation and gallbladder cancer. *Cancer letters*. 2014;345(2):242-8. Epub 2013/08/29.
5. De Bellis M, Sherman S, Fogel EL, et al. Tissue sampling at ERCP in suspected malignant biliary strictures (Part 1). *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(4):552-61. Epub 2002/09/26.
6. Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, et al. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(1):71-8. Epub 2010/11/12.
7. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, et al. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *Journal of hepatology*. 2006;45(1):43-50. Epub 2006/05/13.
8. Ramos-Font C, Gomez-Rio M, Rodriguez-Fernandez A, et al. Ability of FDG-PET/CT in the detection of gallbladder cancer. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(3):218-24. Epub 2013/10/30.
9. Kumar R, Sharma P, Kumari A, Halanaik D, Malhotra A. Role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in detecting recurrent gallbladder carcinoma. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37(5):431-5. Epub 2012/04/06.
10. Seok JW, Kim SJ, Kim IJ, Kim YS, Kim YK. Normal gallbladder visualization during post-ablative iodine-131 scan of thyroid cancer. *Journal of Korean medical science*. 2005;20(3):521-3. Epub 2005/06/15.
11. You DL, Tzen KY, Chen JF, Kao PF, Tsai MF. False-positive whole-body iodine-131 scan due to intrahepatic duct dilatation. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1997;38(12):1977-9. Epub 1998/01/16.
12. McEwan LM, Fong W. Unusual extrathyroidal iodine accumulation in a post-ablative I-131 scan. *Australasian radiology*. 2001;45(4):512-3. Epub 2002/03/21.
13. Brucker-Davis F, Reynolds JC, Skarulis MC, et al. False-positive iodine-131 whole-body scans due to cholecystitis and sebaceous cyst. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1996;37(10):1690-3. Epub 1996/10/01.
14. Langsteger W, Koltringer P, Meister E, Eber O. False-positive scans in papillary thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1993;34(12):2280. Epub 1993/12/01. 

# Hepatobiliary excretion on renography: an uncommon physiological finding

**Drs. W. Noordzij, Dr. A.W.J.M. Glaudemans, Prof. dr. R.H.J.A. Slart**


*Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Center Groningen*

A 44-year old female underwent a pre-emptive combined kidney and pancreas transplantation due to diabetic nephropathy. She was referred for dynamic renal imaging at our department using technetium-99m labelled mercaptoacetyltriglycerine ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) to exclude urine leakage as a cause of acute renal insufficiency which developed directly after transplantation. Pancreatic function tests were normal.

Renography demonstrated normal perfusion of the renal transplant as well as some uptake in both native kidneys. However, there was no excretion from the transplant to the urinary bladder, indicating acute tubular necrosis, whereas both native kidneys showed normal excretion. The early image showed no indication of urine leakage. On the delayed image however, made 4,5 hours after tracer administration, an amorphous structure appeared in the region on the right native kidney (figure 1). Additional lateral views showed this uptake to be located at the ventral side of the right kidney.

Single photon emission computed tomography combined with low dose computed tomography (SPECT/CT) was performed to localise this uptake. It was located in the hepatic hilum (figure 2) with also separate intense uptake in the wall of the ascending colon, near the hepatic flexure, as well as some less intense hotspots in the small bowel. Furthermore, the stomach was dilated with an air-fluid level on CT. Even after 4,5 hours the renal transplant showed a high uptake of MAG3.

$^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 is a general used renal tubular function agent in nuclear medicine and often used to determine function and excretion of a renal transplant. Although hepatobiliary excretion of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 is only seen sporadically on renography, it can easily lead to false positive results because it can simulate urine leakage. Additional SPECT/CT imaging is necessary in this situation to clarify this. Fasting or unpurified kit preparations may be a contributing factor of hepatobiliary track visualisation in renography studies.

E-mail address: w.noordzij@umcg.nl 



*Figure 1. Planar image of renal transplant in left iliac fossa, with physiologic activity in the native kidneys and activity outside the contour of the right native kidney.*



*Figure 2. Single photon emission computed tomography combined with low dose computed tomography (SPECT/CT) image showing activity in the hepatic hilum, indicating hepatobiliary excretion of MAG3.*

# Prostate involvement of systemic granulomatous disease, demonstrated by $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Drs. G.N. Stormezand, Prof. dr. R.H.J.A. Slart, Dr. A.W.J.M. Glaudemans, Prof.dr. J. Pruim

Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Center Groningen

Sarcoidosis is a chronic, systemic granulomatous disease which most commonly affects the lungs and lymph nodes in the mediastinum. Extra-thoracic manifestations may be present in up to 50 percent of cases, usually represented by cervical, axillary and inguinal lymphadenopathies (1), however also manifestations in organs (liver, spleen, kidneys, bone and skin) may occur.

A 56-year-old male was referred to the hospital two months earlier because of macroscopic hematuria. Cystoscopy revealed a thickened bladder wall, showing active inflammation after biopsy. Rectal examination was suspicious of prostate carcinoma, however biopsy showed granulomatous prostatitis, suspected of sarcoidosis. Blood examination showed a PSA of 1.9  $\mu\text{g/l}$ , testosterone levels of 17 nmol/l, calcium of 2.29 mmol/l AF of 75 u/l, and CRP of 59 mg/l. No pathological lymph nodes were palpable. A CT of the urinary tract showed additional lymphadenopathy in the obturator region, para-iliacal and para-aortal. From urologic perspective, no explanation for the lymphadenopathy could be found.

Further history taking revealed symptoms of orthopnea, weight loss and progressive cough. Twenty years ago, he had been in contact with a person with TBC. He has not travelled outside Europe. Lung auscultation revealed posterobasal cracking. FDG PET/CT was performed to localise other locations of sarcoidosis. FDG PET showed pathological FDG uptake in the lungs (mainly upper lobes), in multiple lymph node regions (mediastinum, liver hilar, pre- and para-aortal, para-iliacal, and obturator loges), and also in the prostate.

Based on the FDG PET findings, mediastinal lymph node biopsy was performed (Naruke 8), which also showed granulomatous inflammation. Based on the systemic distribution on FDG PET/CT and the biopsy results of the prostate and the mediastinal lymph node, diagnosis of systemic sarcoidosis was established.

Urologic manifestation of sarcoidosis is relatively rare and is most frequently associated with hypercalcaemia, hypercalciuria and subsequent nephrolithiasis or nephrocalcinosis (2-5). Sarcoidosis involvement of the prostate has been mentioned in very few cases (6) and is mostly diagnosed by autopsy or biopsy for cancer evaluation.

E-mail address: g.n.stormezand01@umcg.nl

## References

1. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305(4):391-9
2. La Rochelle JC, Coogan CL. Urological manifestations of sarcoidosis. *J Urol.* 2012;187(1):18-24
3. Miyazaki E, Tsuda T, Mochizuki A, et al. Sarcoidosis presenting as bilateral hydronephrosis. *Intern Med.* 1996;35(7):579-82
4. Schoenfeld RH, Belville WD, Buck AS, et al. Unilateral ureteral obstruction secondary to sarcoidosis. *Urology.* 1985;25(1):57-9
5. Gil A, Ofer Y, Yigla M, et al. Obstructive uropathy caused by retroperitoneal fibrosis presents as a late manifestation of sarcoidosis. *Ren Fail.* 2010;32(9):1118-20
6. Mulpuru SK, Gujja K, Pai VM, Chen CY, Levey RL. A rare and unusual cause of PSA (prostate-specific antigen) elevation: sarcoidosis of the prostate. *Am J Med Sci.* 2008;335(3):246-8

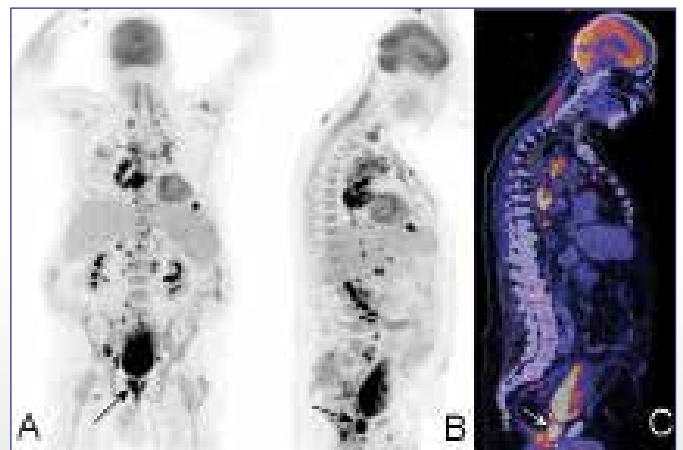


Figure 1. A. Coronal maximum intensity projection (MIP) reconstruction shows pathological uptake in the lungs, multiple lymph node regions (mediastinum, liver hilar, pre- and para-aortal, para-iliacal, and obturator loges), and also in the prostate (arrow). B. Sagittal MIP. C. Fused FDG PET image demonstrating increased FDG uptake in the prostate. ☹

# A coincidental finding of bladder herniation on a bone scan

**Drs. W. Noordzij, Dr. A.W.J.M. Glaudemans, Prof. dr. R.H.J.A. Slart**

*Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, University Medical Center Groningen*

A 77-year old male was referred for a bone scan to exclude loosening of prosthesis in the right hip. The bone scan showed a focus of activity (with similar intensity as the urine bladder) medio-ventrally in the left inguinal region. A partially urine bladder herniation occurs in 1-4% of all inguinal hernias. Pain is not common, therefore most patients are asymptomatic or have nonspecific symptoms due to coexisting prostate hypertrophy. These hernias are rarely seen on bone scans. To our knowledge, this is the first case of a herniated urine bladder in which a single photon emission computed tomography scan combined with low dose computed tomography (SPECT/CT) was performed.

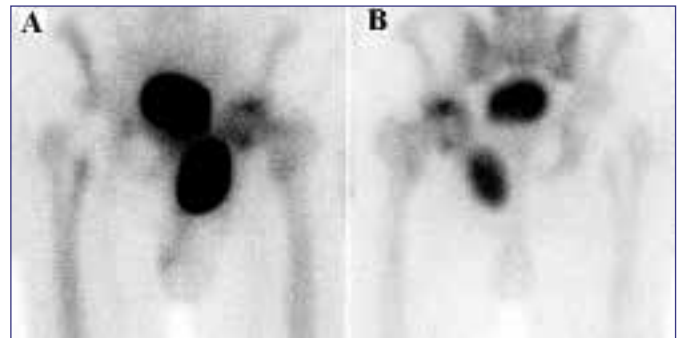
## References

1. Levine B. Scrotal cystocele. *J Am Med Assoc.* 1951;147:1439-41
2. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet.* 2003;1561-71
3. Lee TA 3rd, Siddiqui AR. Urinary bladder herniation into the scrotum seen on bone imaging. *Clin Nucl Med.* 1986;11:435
4. Morano JU, Burkhalter JL. Bladder hernia simulating osseous metastatic lesion on radionuclide bone scan. *Urol Radiol.* 1987;9:183-4.
5. Stewart CA, Hung GL, Olsen B, et al. Urinary bladder herniation into the scrotum: incidental demonstration on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1996;21:498
6. Pirson AS, Krug B, Lacrosse M, et al. Bladder herniation simulating metastatic lesion on FDG PET study. *Clin Nucl Med.* 2004;29:767
7. Ilgan S, Ozguven M, Emer MO, et al. Massive inguinoscrotal

herniation of the bladder with ureter: incidental demonstration on bone scan. *Ann Nucl Med.* 2007;21:371-3


8. Andac N, Baltacioglu F, Tuney D, et al. Inguinoscrotal bladder herniation: is CT a useful tool in diagnosis? *Clin Imaging.* 2002;26:347-8

E-mail address: w.noordzij@umcg.nl



*Figure 1. Anterior (A) and posterior (B) view of the pelvis, obtained three hours after intravenous administration of 700 MBq <sup>99m</sup>Tc-hydroxymethylene diphosphonate. Conventional X-ray images, performed one week earlier, reported osteoarthritis of the left hip and a small radiolucent line along the tip of the right-sided prosthesis. These static bone scan images show osteoarthritis of the left hip, but normal uptake along the entire prosthesis on the right. In addition, a focus of activity (with similar intensity as the urine bladder) is seen medio-ventrally in the left inguinal region.*



*Figure 2. Transversal (A), frontal (B) and sagittal (C) reconstructions of SPECT/CT on which this focus of activity appears to be situated in the urinary bladder. This urinary bladder is herniated through and partially situated outside of the abdominal wall. Furthermore the prostate is enlarged, with a 7 cm diameter. Patient was not known to have this bladder herniation. Because of the asymptomatic character of this inguinal hernia, surgical correction was not performed. Three months after initial diagnosis, this patient was still free of complaints (1-8). *

# Pulmonary metastasis as presentation of extraskeletal myxoid chondrosarcoma demonstrated by $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT

Drs. E.C. Owers<sup>1</sup>, Dr. J.M.H. de Klerk<sup>1</sup>, Dr. C.M. Schaefer-Prokop<sup>2</sup>, Drs. G.H.A. Staaks<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Radiology and <sup>3</sup>Respiratory Medicine, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Extraskeletal myxoid chondrosarcoma (EMC) is a rare soft-tissue tumour with prominent myxoid morphology, which accounts for less than 2.5% of soft-tissue sarcomas. It is twice as common in men as it is in women and has a peak occurrence in the fifth and sixth decade (1). Eighty percent of cases occur in the extremities and initial presentation usually includes a painless mass.

A 53-year-old man was admitted with one month of progressive dyspnoea and coughing. His chest x-ray and computed tomography (CT) showed bilateral subpleural consolidations (figure 1, left panel) that were interpreted as an organising pneumonia in the absence of a history of malignancy. Despite treatment with antibiotics and steroids a subsequent CT of the thorax showed progression of the bilateral opacifications now consisting of consolidations and ground glass with small cavitations (figure 1, right panel). This was interpreted as infection or organising pneumonia with infection.

All sputum cultures remained negative and a bronchioalveolar lavage showed no tumour cells. Therefore a diagnostic video assisted thoracotomy (VATS) was performed. The pathology report of the lung tissue obtained during VATS indicated metastasis of an extraskeletal myxoid chondrosarcoma (EMC). However, the location of the primary tumour was still unknown. For staging purposes, an  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT was obtained. The scan showed increased FDG uptake in the pulmonary lesions, as well as in the left arm (figure 2). Low dose CT revealed a mass in this region. Revision of the original CT of the thorax (obtained with elevated arms) confirmed the presence of the soft tissue mass in the left arm as well as partial destruction of the humerus at initial presentation. Histological biopsy of the lesion in the upper arm was consistent with EMC.

While patchy consolidations with surrounding ground glass due to bleeding and cavitations are typical for metastases of sarcomas, the initial presentation of subpleural, sharply demarcated, subsegmental consolidations (in the absence of a known malignancy) was not suggestive of metastasis. EMC shows varying degrees of FDG-avidity. The percentage of FDG-avid tumours remains unknown. Though it has been suggested that high FDG-avidity is related to high grade EMC and therefore to poorer prognosis (2) as is the case in other chondrosarcomas (3). In conclusion, this patient would have benefited from an earlier PET/CT, which revealed the extent of disease as well as the likelihood of an underlying malignancy.

## References

1. Hisaoka M, Mashimoto H. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: updated clinicopathological and molecular genetic characteristics. *Pathol Int.* 2005; 55:453-63
2. Kapoor N, Shinagare AB, Jagannathan JP, et al. Clinical and radiologic features of extraskeletal myxoid chondrosarcoma including initial presentation, local recurrence, and metastases. *Radiol Oncol.* 2014;48:235-42
3. Brenner W, Conrad EU, Eary JF. FDG PET imaging for grading and prediction of outcome in chondrosarcoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:189-95

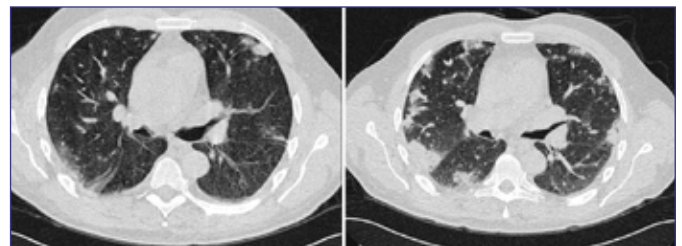


Figure 1. CT of the thorax showing diffuse bilateral (subpleural) opacifications on admission (left) and one month post admission (right), interpreted as infection.

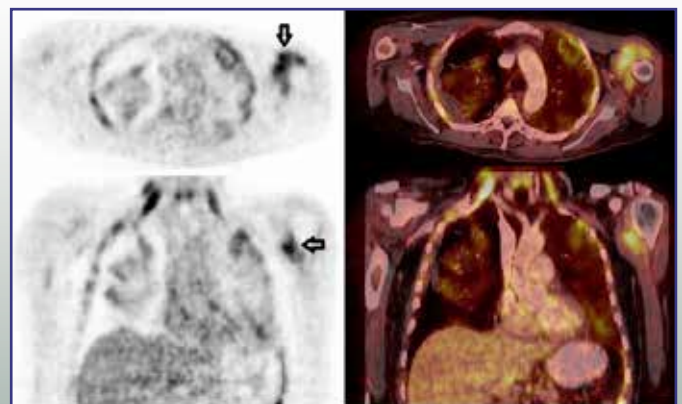
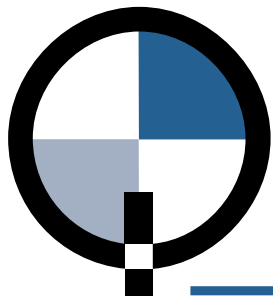


Figure 2:  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT images showing increased FDG uptake in the left arm (arrow) as well as in the subpleural opacifications. Biopsies revealed an extraskeletal myxoid chondrosarcoma with pulmonary metastasis (the right sided pneumothorax is a complication of the VATS and was treated with a chest drain).





# 2QUART BV MEDICAL

**Een nieuw bedrijf in de markt van Nucleaire Geneeskunde.  
Wij zijn Technetium sponsor van de NVNG en vertegenwoordigen sinds kort  
Comecer Spa en Scintomics GmbH.**



## COMECERGROUP

### **Comecer SpA levert:**

- Diverse LAF kasten voor PET- en Single Photon isotopen
- Radiochemie kasten voor NM lab en research
- Meubel inrichting voor Medische laboratoria
- Volautomatische dispensing systemen
- Stralings afscherming accessoires
- Speciaal maatwerk voor unieke projecten

Comecer producten onderscheiden zich ondermeer door gebruik van hoogwaardige kwaliteitsmaterialen en automatisering van processen.

**Voor meer informatie: [www.comecer.com](http://www.comecer.com)**



## SCINTOMICS

### **Scintomics GmbH levert:**

- Labeling modules
- Geïntegreerde HPLC unit
- Volautomatisch dispensing systeem
- Gebruiksklare GMP disposable cassette & reagens labelings kits (FDG, FET, FMC, FLT, FMISO, Fluoride, Ga-/Lu-/Y-peptides...)
- Innovatieve en exclusieve introductie van PET Radiopharmca (Pentixafor (CXCR4), TRAP (RGD)3,...)
- Advies (samenwerking) voor ontwikkeling van unieke labelingen processen.

Scintomics producten onderscheiden zich door het compacte ontwerp van de modules, betrouwbaarheid, flexibiliteit in labeling processen en scherpe prijsstelling.

**Voor meer informatie: [www.scintomics.com](http://www.scintomics.com) en/of [info@scintomics.com](mailto:info@scintomics.com)**

**EANM 2014 bezoekers:**

***U bent van harte welkom op onze stand in THE PAVILION***

# Al jaren teveel straling? Of te weinig?

**J.D. van Dijk MSc**, *technisch geneeskundige, Isala, Zwolle*  
**Dr. P.L. Jager**, *nucleair geneeskundige, Isala, Zwolle*  
**Dr. J.A. van Dalen**, *klinisch fysicus, Isala, Zwolle*


Zowel in de dagelijkse praktijk als in internationale aanbevelingen is de toe te dienen dosis van radiofarmaca door de jaren heen nauwelijks veranderd. Is dit niet opmerkelijk? Zeker nu de stralingsdosis van diagnostisch onderzoek in toenemende mate in de belangstelling staat? En dat terwijl in de afgelopen decennia beeldvormende technologieën binnen de nucleaire geneeskunde een grote ontwikkeling hebben doorgemaakt. Er zijn nieuwe typen gammacamera's op de markt gekomen en ook in PET camera's is veel ontwikkeling gaande. Bovendien is op softwaregebied veel veranderd, bijvoorbeeld verbeterde reconstructiealgoritmen en postprocessingtechnieken. Vaak wordt na aanschaf van een apparaat met nieuwe technologie de dosering en de scantijd niet door de gebruiker vastgesteld, maar wordt het advies van de leverancier gevolgd. In veel gevallen blijven deze instellingen ook lange tijd ongewijzigd. Er kan getwijfeld worden of hiermee de optimale instellingen voor stralingsdosis en scantijd worden bereikt.

Neem bijvoorbeeld <sup>99m</sup>Tc gelabelde myocardperfusietraceren. Hoewel deze tracers al decennialang worden gebruikt, kunnen doseringen en scantijden nog steeds verder worden geoptimaliseerd. Recent onderzoek in Isala wijst uit dat een patiëntspecifieke dosering (bij een constante scantijd) een constanter beeldkwaliteit oplevert bij SPECT myocardperfusie-onderzoek, dan de vaste dosering zoals aanbevolen door de leverancier van de camera en ook door huidige richtlijnen (1). Zo hebben lichtere patiënten minder <sup>99m</sup>Tc nodig en zwaardere patiënten juist meer om een constante beeldkwaliteit te krijgen. Evenzo is een jaar geleden aangetoond dat whole-body FDG-PET scans aantoonbaar beter zijn door een dosering te gebruiken die kwadratisch afhangt van het patiëntgewicht (2), iets dat nog niet expliciet in richtlijnen staat vermeld. Deze onderzoeken laten zien dat doseringen met tientallen procenten kunnen wijzigen ten opzichte van wat huidige richtlijnen voorschrijven. Voor sommigen is zo'n patiëntspecifiek protocol misschien niets nieuws. Toch is het opmerkelijk dat zulke drastische

aanpassingen in de praktijk nu nog steeds mogelijk zijn. Een patiëntspecifieke dosering of scantijd kan niet alleen leiden tot een verbetering in beeldkwaliteit en daarmee verbeterde diagnostiek, het creëert ook de mogelijkheid tot het minimaliseren van dosering of scantijd. Zo is in ons ziekenhuis gebleken dat lichtere patiënten vaak meer dosis ontvingen dan noodzakelijk was. Dit in tegenstelling tot zwaardere patiënten, die vaak net voldoende of zelfs te weinig dosis ontvingen voor een optimale beeldkwaliteit. Door een patiëntafhankelijke dosering (of scantijd) te introduceren kan derhalve de cumulatieve dosis worden verlaagd. Zo hebben wij in Isala bij myocardperfusie SPECT onderzoek, na invoering van een patiëntspecifiek doseringsprotocol, een totale doseringsreductie behaald van 25% met behoud van beeldkwaliteit en diagnostische kwaliteit (3).

Om de best mogelijke zorg te kunnen leveren moeten we de diagnostische kwaliteit kunnen waarborgen. Zeker met de komst van allerlei nieuwe technologieën is het noodzakelijk om de toegepaste dosering en scantijden telkens weer kritisch onder de loep te nemen. Een constante beeldkwaliteit en betere dosisrechtvaardiging zijn één ding, maar de optie tot verlaging van de stralingsdosis met behoud van diagnostische kwaliteit is toch iets dat we allemaal nastreven. En daarbij, zijn wij dit volgens het ALARA principe niet gewoon al verplicht?

## Referenties

1. Van Dijk JD, Jager PL, Mouden M, et al. Development and validation of a patient-tailored dose regime in myocardial perfusion imaging using CZT-SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2014 jul 9 Epub ahead of print
2. De Groot EH, Post N, Boellaard R, Wagenaar NR, Willemsen AT, van Dalen JA. Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Res*. 2013;3(1):63
3. Van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, et al. Minimizing patient-specific tracer dose in myocardial perfusion imaging using CZT-SPECT. submitted. 

# Image guided treatment optimisation with cetuximab for patients with metastatic colorectal cancer

## IMPACT – CRC: Imaging Patients for Cancer drug selection – Colorectal Cancer

<b>Projectleiders Alpe d’HuZEs IMPACT project</b>	<b>PIs IMPACT-CRC studie</b>	
HMW Verheul <sup>1</sup> , WTA van der Graaf <sup>2</sup> , EGE de Vries <sup>3</sup>	HMW Verheul <sup>1</sup> , CW Menke <sup>1</sup> , WTA van der Graaf <sup>2</sup> , GAP Hospers <sup>3</sup>	
<b>Co-investigators</b>	<b>participerende centra</b>	<b>patiëntenaantal</b>
OS Hoekstra <sup>1</sup> , MC Huisman <sup>1</sup> , W Oyen <sup>2</sup> , LF de Geus-Oei <sup>2</sup> , AH Brouwers <sup>3</sup> , DJ Vugts <sup>1</sup> , GAMS van Dongen <sup>1</sup> , EJ van Helden <sup>1</sup>	<sup>1</sup> VU Medisch Centrum, <sup>2</sup> Radboud Universitair Medisch Centrum, <sup>3</sup> Universitair Medisch Centrum Groningen	85

### Rationale

Patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC) die resistent zijn tegen, of contra-indicaties hebben voor eerste en tweedelijns chemotherapie (fluoropyrimidines, oxaliplatin en/of irinotecan) kunnen worden behandeld met een antilichaam tegen de epidermale groeifactor receptor (EGFR) zoals cetuximab of panitumumab. Ondanks selectie van patiënten met een KRAS/NRAS wild type tumor heeft slechts de helft van deze behandelde patiënten profijt van anti-EGFR therapie (1-3). Een mogelijke verklaring hiervoor is patiëntgebonden verschillen in farmacokinetiek (4,5). Er zijn aanwijzingen dat cetuximab kan worden weggevangen door weefsel waar doorgaans veel EGFR tot expressie komt, bijvoorbeeld in de lever. Dit kan tot gevolg hebben dat er minder circulerend antilichaam beschikbaar is en daardoor minder cetuximab in de tumor accumuleert. Aangezien verondersteld wordt dat de werking van anti-EGFR antilichamen afhankelijk is van tumor targeting kan dit leiden

tot een verminderd of zelfs afwezig therapeutisch effect van de behandeling met cetuximab.

### Studie opzet/procedures

De IMPACT-CRC studie (NCT02117466) is een multicentrische niet-gerandomiseerde fase I/II interventie studie, die een onderdeel vormt van het Alpe d’HuZes/KWF Kankerbestrijding project IMPACT. In IMPACT-CRC worden vijftientig patiënten met mCRC geïncludeerd die in aanmerking komen voor derdelijns behandeling met cetuximab monotherapie (tabel 1). Na de eerste therapeutische gift cetuximab (500 mg/m<sup>2</sup>) wordt 37 MBq (10 mg) <sup>89</sup>Zr-cetuximab toegediend en zes dagen post injectie zal een whole body positron emission tomography (PET) scan vervaardigd worden. Middels initiële visuele beoordeling wordt opname in de tumorlaesie(s) buiten de lever beoordeeld. In het geval van opname in minimaal één tumorlaesie (= positieve <sup>89</sup>Zr-cetuximab PET scan) zal de behandeling met tweewekelijks

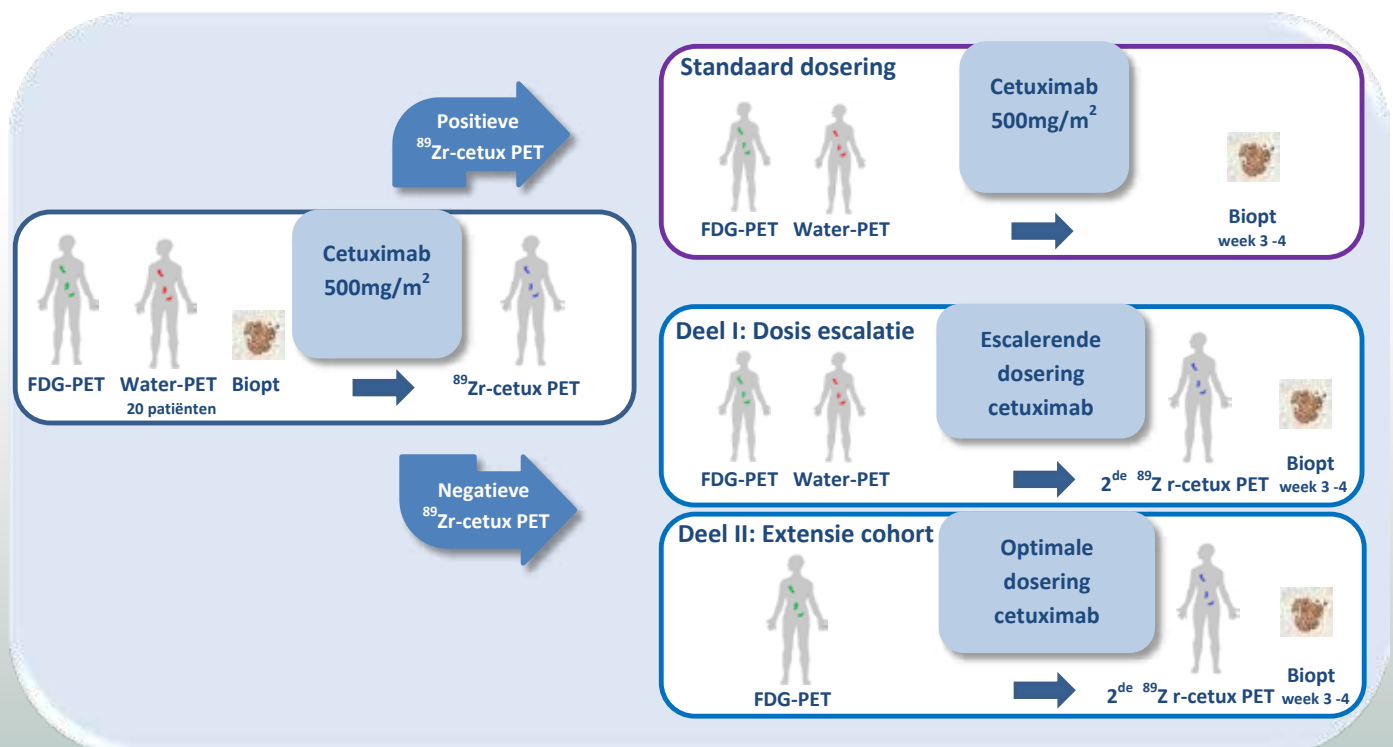
Tabel 1. Belangrijkste in- en exclusiecriteria.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Gemetastaseerd colorectaal adenocarcinoom	Eerdere anti-EGFR therapie
Progressie op de standaardbehandeling (fluoropyrimidine, irinotecan en oxaliplatin) of contra-indicaties hiervoor	Huidziekte welke interfereert met de anti-EGFR therapie
Geen lokale behandelopties	Zwangerschap of borstvoeding
Leeftijd $\geq$ 18 jaar	Gelijktijdige andere anti-kankertherapie
KRAS en NRAS wild type	Radiotherapie op een targetlaesie $\leq$ 4 weken
Minimaal 1 meetbare extra-hepatische uitzaaiing, $\geq$ 2 cm	Chirurgie $\leq$ 4 weken
ECOG performance-status 0, 1 of 2	Overige medische, psychologische of sociale aandoeningen die interfereren met de anti-EGFR therapie
Adequate lever- en nierfunctie	Andere anti-kankertherapie $\leq$ 4 weken

500 mg/m<sup>2</sup> cetuximab gecontinueerd worden. Bij een negatieve <sup>89</sup>Zr-cetuximab PET scan zal de volgende dosering cetuximab opgehoogd worden in een 3+3 dosis escalatie cohort design, met een maximale dosering van 2000 mg/m<sup>2</sup>. Na deze dosisverhoging volgt een tweede <sup>89</sup>Zr-cetuximab PET scan om opnieuw opname te evalueren (figuur 1). Hierna continueren patiënten de tweewekelijkse behandeling met de per cohort opgehoogde dosering. In het tweede deel van de studie zal bij een initieel negatieve <sup>89</sup>Zr-cetuximab PET de dosering cetuximab worden opgehoogd naar de

hoogste getolereerde dosis zoals vastgesteld in het eerdere dosisescalatie deel, om daarmee de hoeveelheid voor de tumor beschikbaar cetuximab te verhogen.

Daarnaast zal er onderzoek worden gedaan naar de mogelijke voorspellende waarde van vroege metabole veranderingen voor responspredictie middels <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) PET scans voor start en na twee weken behandeling. Op dezelfde tijdstippen zal bij een aantal patiënten veranderingen in tumorperfusie met een <sup>15</sup>O-water



Figuur 1.

PET scan onderzocht worden. Ook omvat de studie uitgebreid translationeel onderzoek op bloed en tumor- en huidbiopten voor start en na vier weken behandeling, waarbij onder andere onderzoek gedaan wordt naar EGFR-expressie en saturatie, mutatie analyse in circulerend tumor DNA en tumorweefsel, analyses naar micro-RNA en peptide profielen.

### Primaire doelstelling

De doelstelling van het eerste deel van de studie is de evaluatie van opname van <sup>89</sup>Zr-cetuximab in de extrahepatische uitzaaiingen bij behandeling met standaard en verhoogde doseringen cetuximab. Daaraan gekoppeld is de vraag of er een correlatie bestaat tussen de opname van <sup>89</sup>Zr-cetuximab en de respons op de behandeling met cetuximab. In deel twee is het doel de klinische effectiviteit van de behandeling met cetuximab met 25% te verbeteren door patiënten met een initieel negatieve PET scan te behandelen met de maximaal tolereerbare hogere dosering welke is vastgesteld in deel 1.

### Huidige stand van zaken

Bij het schrijven van dit stuk is de studie open voor inclusie in het VUmc en de verwachting is dat het UMCG en het Radboud UMC op korte termijn zullen volgen. Voor het verwijzen van potentiële patiënten of bij vragen kunt u contact opnemen met de studievoordrager drs. Erik van Helden (e.vanhelden@vumc.nl / 020-44 41412). De hoofdonderzoekers van de studie zijn dr. Willemien Menke en prof. dr. Henk Verheul.

### Referenties

- Amado RG, Wolf M, Peetres M, et al. Wild type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626-34
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359:1757-65
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1023-34
- Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, et al. Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6329-37
- Fracasso PM, Burris H III, Arquette MA, et al. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res.* 2007;13:986-93

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Xofigo® 1000 kBq/ml oplossing voor injectie

**Samenstelling:** *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1000 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomend met 0,53 ng radium-223). *Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,0 MBq radium-223 dichloride).* *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen. Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting. **Contra-indicaties:** Er zijn geen contra-indicaties bekend. **Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld. Hematologische evaluatie van patiënten moet uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van het absolute aantal neutrofielen (ANC) en de hemoglobine is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaard zorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na een eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'), aangezien er een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is waargenomen. Beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo. Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa: omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot een verergering van acute inflammatoire darmziekten. Daarom dient Xofigo alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij deze patiënten. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid; Vaak: neutropenie, pancytopenie, leukopenie, injectieplaatsreacties; Soms: lymfopenie. **Handelsvorm:** Injectieflacon met 6 ml oplossing voor injectie. **Nummer van de vergunning:** EU/1/13/873/001. **Vergunninghouder:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlijn, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** U.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** november 2013. **Versie:** november 2013. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

#### Referenties

- SmPC Xofigo® (radium Ra-223 dichloride), 2013.
- Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-223.



# Wetenschappelijke vergadering van de NVNG

Amersfoort, 23 mei 2014

## Cost-effectiveness of FDG PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach

Vriens D<sup>1</sup>, Adang EMM<sup>2</sup>, Netea-Maier RM<sup>3</sup>, Smit JWA<sup>4</sup>, de Wilt JHW<sup>5</sup>, Oyen WJG<sup>1</sup>, de Geus-Oei LF<sup>1,6</sup>

Departments of <sup>1</sup>Radiology and Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Health Evidence, <sup>3</sup>Internal Medicine (division of Endocrinology), <sup>4</sup>Internal Medicine and <sup>5</sup>Surgery, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, <sup>6</sup>MIRA Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, Biomedical Photonic Imaging Group, University of Twente, Enschede, The Netherlands

### Introduction

Patients with thyroid nodules of indeterminate cytology undergo surgery according to current guidelines. In 75% of patients, the nodule is benign, surgery was unnecessary. Preoperative FDG PET/CT was found to have a very high negative predictive value (96%) and might therefore avoid futile surgery, complications and costs. In the USA, two molecular tests are routinely used for this purpose.

### Methods

5-year cost-effectiveness for FDG PET/CT was evaluated probabilistically in a Markov decision model of adult patients with indeterminate fine-needle aspiration cytology and compared with surgery and both molecular tests. One-way sensitivity analyses of input variables likely to influence outcome were performed. The incremental Net Monetary Benefit (iNMB), the efficiency decision rule containing outcomes as quality adjusted life years and (direct) medical cost, of FDG PET/CT is displayed.

### Results

Full implementation of FDG PET/CT resulted in 40% surgery for benign nodules, without a difference in survival. The FDG PET/CT modality is the more efficient technology, with a mean iNMB of €684 compared to surgery in all. Also, compared to a gene expression classifier test and a molecular marker panel, the mean iNMB of FDG PET/CT was €1,030 and €851, respectively and consequently the more efficient alternative.

### Conclusions

Full implementation of preoperative FDG PET/CT in patients with indeterminate thyroid nodules could prevent up to 47% of current unnecessary surgery leading to lower costs and

modest increase of health-related quality of life. Compared to an approach with diagnostic surgery in all patients and both molecular tests, it is the least expensive alternative with similar effectiveness as the gene-expression classifier.

## Diagnostic value of FDG PET(/CT) in children with fever of unknown origin and unexplained fever during immune suppression

Blokhuis GJ<sup>1</sup>, Bleeker-Rovers CP<sup>2</sup>, Diender MG<sup>1</sup>, Oyen WJG<sup>1</sup>, Draaisma JMTh<sup>3</sup>, de Geus-Oei LF<sup>1,4</sup>

Departments of <sup>1</sup>Radiology and Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Internal Medicine (Division of Infectious Diseases), <sup>3</sup>Paediatrics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, <sup>4</sup>MIRA Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, Biomedical Photonic Imaging Group, University of Twente, Enschede, The Netherlands

### Background

Fever of unknown origin (FUO) and unexplained fever during immune suppression in children are challenging medical problems. The aim of this study is to investigate the diagnostic value of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) and FDG PET combined with computed tomography (FDG PET/CT) in children with FUO and in children with unexplained fever during immune suppression.

### Methods

All FDG PET(/CT) scans performed in the Radboud university medical center for the evaluation of FUO or unexplained fever during immune suppression in the last 10 years were reviewed. Results were compared with the final clinical diagnosis.

### Results

FDG PET(/CT) scans were performed in 31 children with FUO. A final diagnosis was established in 16 cases (52%). Of the total number of scans, 32% were clinically helpful. The sensitivity and specificity of FDG PET/CT in these patients was 80% and 78%, respectively. FDG PET(/CT) scans were performed in 12 children with unexplained fever during immune suppression. A final diagnosis was established in 9 patients (75%). Of the total number of these scans, 58% were clinically helpful. The sensitivity and specificity of FDG PET/CT in children with unexplained

fever during immune suppression was 78% and 67%, respectively.

### Conclusions

FDG PET/CT appears a valuable imaging technique in the evaluation of children with FUO and in the diagnostic process of children with unexplained fever during immune suppression. Prospective studies of FDG PET/CT as part of a structured diagnostic protocol are warranted to assess the additional diagnostic value.

## Myocardial metastases on 6-<sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA PET/CT. A retrospective analysis of 116 serotonin producing neuroendocrine tumour patients

Noordzij W<sup>1</sup>, van Beek AP<sup>2</sup>, Tio RA<sup>3</sup>, van der Horst-Schrivers ANA<sup>2</sup>, de Vries EGE<sup>4</sup>, van Ginkel B<sup>5</sup>, Walenkamp AM<sup>4</sup>, Glaudemans AWJM<sup>1</sup>, Slart RHJA<sup>1</sup>, Dierckx RAJO<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine and Molecular Imaging, <sup>2</sup>Endocrinology, <sup>3</sup>Cardiology, <sup>4</sup>Medical Oncology, <sup>5</sup>Faculty of Medicine, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

### Introduction

Carcinoid heart disease (CHD) occurs in patients with serotonin producing neuroendocrine tumours (NET). The diagnostic method of choice remains echocardiography. The precise prevalence of cardiac metastases is unknown given the limitations of standard technologies. Nuclear medicine modalities have the potential to visualise metastases of NET. This study evaluates the prevalence of cardiac metastases on L-3,4-dihydroxy-6-<sup>18</sup>F-fluoro-phenylalanine (<sup>18</sup>F-FDOPA) PET/CT in patients with serotonin producing NET, and the relationship of these metastases to the presence of CHD based on echocardiography.

### Methods

All patients who underwent <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT because of serotonin producing NET between November 2009 and May 2012 were retrospectively analysed. The presence of cardiac metastases was defined as myocardial tracer accumulation higher than the surrounding physiological myocardial uptake. Laboratory tests and trans thoracic echocardiography (TTE) results were digitally collected.

### Results

116 patients (62 male) underwent <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT, mean age was 61 ± 13 years. TTE was performed in 79 patients. Cardiac metastases were present in 15 patients, of which 10 patients also underwent TTE. One patient had both cardiac metastases and echocardiographic signs of CHD.

There were no differences in echocardiographic parameters for CHD between patients with and without cardiac metastases. TTE in none of the patients showed cardiac metastases.

### Conclusions

The prevalence of cardiac metastases detected with <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT in this study is 13%. <sup>18</sup>F-FDOPA PET/CT can visualise cardiac metastases in serotonin producing NET patients. There appears to be no relationship between the presence of cardiac metastases and TTE parameters of CHD.

## Negative predictive value of SPECT for the occurrence of MACE in a medium-sized clinic in The Netherlands

Bom MJ<sup>1</sup>, Manders JMB<sup>2</sup>, Uijlings R<sup>1</sup>, Badings EA<sup>1</sup>, Martens FMAC<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Cardiology and <sup>2</sup>Nuclear Medicine, Deventer Hospital, Deventer, The Netherlands

### Introduction

Single-photon emission computed tomography (SPECT) is an important prognostic tool in evaluating coronary artery disease (CAD), with a high negative predictive value (NPV) for the occurrence of major adverse cardiac events (MACE). The prognostic value of SPECT is disputed in women, patients with atrial fibrillation (AF), diabetes, left bundle branch block (LBBB) and renal impairment.

### Methods

762 patients without prior history of CAD who had SPECT without perfusion deficits were followed for 2 years for MACE. Predictive variables for the occurrence of MACE were reviewed by Cox proportional hazard regression, considering clinical information, resting-ECG data and SPECT data.

### Results

The NPV of SPECT for the occurrence of MACE within 2 years was 95.8%. Multivariate Cox regression revealed male gender as the only significant predictor for the occurrence of MACE, besides a positive stress ECG at SPECT and a low LVEF. AF, LBBB, renal impairment and diabetes had no significant effect on the prognosis after normal SPECT.

### Conclusions

SPECT with normal perfusion images has great NPV in a medium-sized clinic in the Netherlands, even in patients with LBBB, AF, diabetes and renal impairment. MACE-free survival, however, was negatively influenced by male gender; we therefore propose more caution in men.

## Detection of para-aortal sentinel nodes in endometrial cancer

Reynaers EAEM<sup>1</sup>, van Haften M<sup>2</sup>, Verheijen RHM<sup>3</sup>, Bongers V<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Woman and Baby, <sup>3</sup>Department of Gynaecologic Oncology, RVE Oncology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands, Departments of <sup>2</sup>Obstetrics and Gynaecology, <sup>4</sup>Nuclear Medicine, Diakonessenhuis, Utrecht, The Netherlands

### Introduction

The presence of lymph node metastases is an important prognostic factor in endometrial cancer (EC) patients. The lymphatic drainage routes of the uterus are complex. The sentinel node (SN) procedure is a potential solution to this problem. Currently three different injection techniques are being used: cervical, submucosal and subserosal. Para-aortal SN were detected only after submucosal and subserosal injection. Aim of the current study is a paired comparison of submucosal (SMI) and subserosal injection (SSI) for the SN procedure in endometrial cancer patients.

### Methods

We present the preliminary results of our pilot study. 10 women, suspicious for EC, treated in the Diakonessenhuis Utrecht from 1 April 2012 to 31 December 2013, were included. In 4 women both SMI and SSI were performed, 5 underwent SMI only, and 1 SSI only, using 200 MBq Tc-99m nanocolloid. All underwent postoperative lymphoscintigraphy. Primary outcome: Technical feasibility and SN detection. Secondary outcome: Detection of para-aortal SNs.

### Results

In 8/9 SMI and 5/5 SSI injections, administration of the tracer was successful. Lymphoscintigraphy showed at least 1 SN in 4/9 after SMI and 4/5 after SSI. In 1 patient a para-aortal SN was detected after both SMI and SSI. In 2/4 patients the pattern of drainage on lymphoscintigraphy after SMI versus SSI was similar. In the other 2/4 patients, the detection after SSI was superior.

### Conclusions

Para-aortal detection can be accomplished using both SMI and SSI. In our preliminary results the SSI technique seems superior to SMI, based on technical feasibility and percentage of SN detection.

## Treatment of painful bone metastases with <sup>188</sup>Rhenium-HEDP. Experiences of the Meander Medical Centre

van den Berk AM<sup>1</sup>, Bloemendal HJ<sup>2</sup>, ter Heine R<sup>3</sup>, Pasker PCM<sup>4</sup>, Rodenburg CJ<sup>2</sup>, de Klerk JMH<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Oncology, <sup>3</sup>Pharmacy and <sup>4</sup>Science office, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands

### Introduction

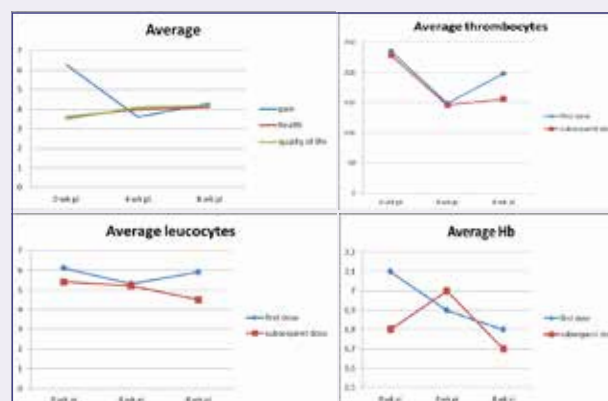
<sup>188</sup>Rhenium-HEDP has been locally produced by the departments of Nuclear Medicine and Hospital Pharmacy. Since mid-2012, it is used as radionuclide treatment for bone metastases from several tumours. This study has been started to evaluate therapeutic effect and the haematological toxicity of <sup>188</sup>Rhenium-HEDP.

### Methods

Patients received questionnaires concerning quality of life (EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and a form to evaluate pain by means of a Visual Analog Scale (VAS). They were asked to fill these out at three moments: week 0 (start of treatment), 4 and 8 weeks after treatment. Thus far, data of 30 doses have been used to assess effectiveness of this treatment. The three concluding questions regarding pain, health and quality of life were processed for these results. Besides the toxicity was evaluated.

### Results

Average pain score before treatment with <sup>188</sup>Rhenium-HEDP was 6.4 (range 3 to 10). After 4 weeks, an average reduction of 2.7 to 3.7 (range 0 to 8, p = 0.000) was observed. After 8 weeks average pain score was 4.2 (range 0 to 9). Overall response rate after the first dose was 86%. Treatment showed positive effects on quality of life and sense of health. Reversible declines of total thrombocyte and leukocyte counts were seen. There was no correlation between pain and reduction of thrombocytes.





**Conclusions**

<sup>188</sup>Rhenium-HEDP is an effective treatment in patients with bone metastases of various primary tumours. Toxicity is limited to a mild and reversible decline of total thrombocyte counts and to a lesser extent of total leukocyte counts, both clinically not relevant. Both pain and quality of life are positively influenced. Effect is maximal after 4 weeks, after which the effect becomes slightly lower. This supports repeated treatment.

### Optimised tracer dose regime in myocardial perfusion imaging using CZT SPECT

van Dijk JD<sup>1,4</sup>, Jager PL<sup>1</sup>, Mouden M<sup>1,2</sup>, Slump CH<sup>4</sup>, Oostdijk AHJ<sup>1</sup>, de Boer J<sup>1</sup>, van Dalen JA<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Cardiology and <sup>3</sup>Medical Physics, Isala Hospital, Zwolle, The Netherlands and <sup>4</sup>MIRA Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, University of Twente, Enschede, The Netherlands

**Introduction**

Guidelines for SPECT myocardial perfusion imaging (MPI) recommend a fixed tracer dose. Yet, clinical practice shows degraded image quality in heavier patients, indicating that a fixed dose is not optimal. Therefore our aim was to optimise the tracer dose to obtain a constant image quality less dependent on patients' physical characteristics.

**Methods**

125 patients underwent stress Cadmium-Zinc-Telluride (CZT) SPECT MPI using a fixed <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin dose. Image quality was scored by three experienced nuclear medicine physicians on a four point grading scale and related to the number of photon counts normalised to tracer dose and scan time. Next, from body weight, mass per body length, chest circumference, body mass index (BMI) and lean body mass (using Hume's and James's definitions) we determined the parameter best correlating with the normalised counts. From these data, a formula to provide constant image quality was derived, and subsequently validated in 92 consecutive patients.

**Results**

Image quality significantly decreased with increasing patient's size for all patients' specific parameters using a fixed tracer dose ( $p < 0.01$ ). Body weight was found to be the parameter best correlating with the normalised photon counts and was used to determine an optimised dose regimen which was linearly related to body weight. Using this relation, both the image quality and measured photon counts no longer varied with the patient's body mass ( $p = 0.96$ ).

**Conclusion**

Administration of a tracer dose depending linearly on patient's body weight corrects for the varying image quality in CZT SPECT MPI and will lead to better radiation exposure justification.

### Improving the spatial alignment in PET/CT using amplitude-based respiratory gated PET and respiratory triggered CT

van der Vos CS<sup>1,2</sup>, Grootjans W<sup>1</sup>, Meeuwis APW<sup>1</sup>, Slump CH<sup>2</sup>, de Geus-Oei LF<sup>1,2</sup>, Visser EP<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology and Nuclear Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands, <sup>2</sup>University of Twente, Enschede, The Netherlands

**Introduction**

Patient respiratory motion introduces an effect on radiotracer uptake quantification in PET images. Inappropriate attenuation correction due to spatial mismatch between PET and CT images can further reduce the accuracy of standardised uptake values (SUVs). The effect of respiratory triggered CT on spatial alignment between CT and amplitude-based optimal respiratory gated (ORG) PET images is investigated.

**Methods**

FDG PET/CT imaging was performed in 20 patients of whom 14 had visible lung lesions. A total of 20 lesions were analysed for this study. Images were acquired using a Siemens Biograph 40 mCT PET/CT scanner using ORG (HDChest). In addition to the standard free breathing low dose (LD) spiral CT ( $CT_{std}$ ), a respiratory triggered, sequential thorax LD CT ( $CT_{trig}$ ) was made to reduce spatial mismatch between PET and CT. The amplitude limits of ORG PET were used for CT triggering. The mismatch was quantified using the position differences between the lung-liver transition in PET and CT images (LL), the distance between PET and CT lesions' centroids (CC) and the overlap indicated by the Jaccard similarity coefficient (JSC). The effect of attenuation correction was quantified by  $SUV_{max}$  for both CT scans.

**Results**

The following values were found using  $CT_{std}$  and  $CT_{trig}$  respectively:  $\Delta L$ :  $10.8 \pm 9.7$  and  $5.8 \pm 8.2$  mm ( $p = 0.012$ ),  $\Delta C$ :  $6.4 \pm 3.8$  and  $6.4 \pm 5.2$  mm ( $p = 0.911$ ), JSC:  $0.30 \pm 0.15$  and  $0.32 \pm 0.16$  ( $p = 0.627$ ), and  $SUV_{max}$ :  $8.05 \pm 4.02$  and  $8.14 \pm 3.75$  g/cm<sup>3</sup> ( $p = 0.327$ ).

## Conclusions

Respiratory triggered CT combined with ORG PET resulted in a better spatial match at the lung-liver transition. This did not necessarily lead to better matching of lung lesions. For some lesions, an increase in mismatch was found while the lung-liver transition improved.

## Fused <sup>18</sup>F-fluoromethylcholine PET/CT and DW-MRI allows accurate predictions of the presence of metastatic lymph nodes in primary prostate cancer

Beukinga RJ<sup>1</sup>, de Haan T<sup>2</sup>, Steffens M<sup>2</sup>, Boomsma MF<sup>3</sup>, van t Veer-ten Kate M<sup>3</sup>, Ladde B<sup>4</sup>, van Dalen JA<sup>1</sup>, Jager PL<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Urology, <sup>3</sup>Radiology and <sup>4</sup>Pathology. Isala Hospital, Zwolle, The Netherlands

## Background

Both <sup>18</sup>F-fluoromethylcholine (FCH) PET/CT and diffusion-weighted (DW) MRI have insufficient performance in lymph node staging of primary prostate cancer, but the combination may perform better. The aim of this study was to prospectively determine the diagnostic performance of software-fused PET/MRI for lymph node staging of primary prostate cancer using histology as a gold standard.

## Methods

Eighteen patients with high-risk prostate cancer underwent FCH PET/CT and MRI including DWI-MR prior to endoscopic lymph node dissection with standard assessment of 8 pelvic regions per patient. FCH PET was fused with MRI using dedicated software. PET was interpreted together with MRI and was only scored positive when a lymph node seen on MRI (using a cutoff value of 5 mm diameter) coincided with increased focal FCH uptake and vice versa. Findings were compared with histological evaluation, on a per patient, per patient-side (left/right) and per region level.

## Results

11/18 patients had metastatic lymph nodes at histological examination, with 18 patient-sides and 25 regions being positive. On a per-patient analysis PET/MRI had a sensitivity of 82% and a specificity of 100% with a PPV/NPV of 100/78%. Per-side analysis (n=36) yielded a sensitivity/specificity of 61/94%, with a PPV/NPV of 92/71%. Per-region analysis (n=144) gave a sensitivity/specificity of 52/98% and PPV/NPV of 87/91%. Regional analysis was hampered by difficulties in translating PET/MR/CT locations to intra-operative locations.

## Conclusions

Combined DW-MRI and FCH PET/CT has an excellent diagnostic performance and allows accurate predictions

of lymph node status in primary high-risk prostate cancer patients. This study suggests cancellation of surgery in patients positive on combined PET/MRI.

## Cost of illness of prostate cancer, metastatic to the bone, with a focus on treatment of skeletal related events

Geenen JW<sup>1</sup>, ter Heine R<sup>2</sup>, Frederix GW<sup>1</sup>, Hövels AM<sup>1</sup>, van Vulpen M<sup>3</sup>, de Klerk JMH<sup>4</sup>, Kooistra A<sup>5</sup>, Bloemendal HJ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Science, University Utrecht, Utrecht, The Netherlands, Departments of <sup>2</sup>Clinical Pharmacy, <sup>4</sup>Nuclear Medicine, <sup>5</sup>Urology and <sup>6</sup>Internal Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort, The Netherlands, <sup>3</sup>Department of Radiotherapy, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands

## Introduction

The aim of this study was to assess the intramural resource use and associated costs of treating patients with prostate cancer, metastatic to the bone, focusing on Skeletal Related Events (SREs). These metastases are associated with considerable morbidity and high costs. Secondary, to quantify the impact of SREs and different treatment strategies on total costs.


## Methods

A retrospective bottom-up cost of illness study to investigate the costs of metastatic disease, performed at the Meander Medical Centre.

## Results

A total of 136 patients were included, follow-up started at diagnosis of bone metastases and stopped at death. The mean total costs were EUR 17.931 per patient (median EUR 14.039), inpatient days were the most costly category at a mean of EUR 5955 (median EUR 3995). SREs that required hospitalisation (n=53) were, at a median cost of EUR 2039 - 9346 depending on care required, more costly than SREs without hospitalisation (n=165). These SREs had a median cost of EUR 200 - 1912 depending on care required.

## Conclusions

The impact of SREs on total costs could justify policy aimed at actively preventing SREs, e.g. with radionuclide therapy, possibly resulting in better quality of life and cost-reduction. Treatment of prostate cancer with bone metastases is relatively cheap compared to lung and breast cancer with similar metastases. However, novel therapeutic options may dramatically increase treatment costs in the near future and proper head-to-head cost-effectiveness studies of all treatment modalities are necessary. 



**Dr. B.A.W. Hoeben**

17 april 2014  
Radboud Universiteit  
Nijmegen

*Promotores:*  
Prof. dr. J.H.A.M. Kaanders  
Prof. dr. W.J.G. Oyen  
Prof. dr. O.C. Boerman

*Co-promotor:*  
Dr. J. Bussink

## PET imaging for characterisation of head and neck tumours

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is diagnosed in about 2,900 patients in the Netherlands each year. Depending on the tumour characteristics upon physical examination, histopathological analysis and computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scans, primary therapy is allocated in the form of surgery, radiotherapy alone, radiotherapy combined with systemic therapy, chemotherapy or targeted therapy such as epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. Although treatment options have expanded, locoregional recurrences are plentiful and the 5-year overall survival is typically lower than 50%. In order to develop more effective individualised treatment strategies, it is important to gain more knowledge regarding therapy resistance mechanisms; before therapy but also their response early after start of therapy. Two mechanisms that play a role in radiotherapy resistance are hypoxia and proliferation rate. The EGFR plays a key role in many cellular processes involved in treatment resistance and is upregulated in most HNSCC. In numerous, mostly single-center, studies it has been shown that positron emission tomography (PET) imaging with  $^{18}\text{F}$ -labelled fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), as well as with hypoxia- and proliferation-related PET tracers, adds valuable information to advance individualised treatment options. However, these studies require further validation to integrate molecular PET modalities in diagnostic and adaptive schemes for more tailored radiation-based treatment (1).

Carbonic-anhydrase IX (CAIX) is an endogenous hypoxia-related protein localised on the cell membrane and therefore easily accessible for radiolabelled antibodies. cG250 is a specific antibody against CAIX, but slow diffusion and penetration kinetics in tumours and delayed blood- and whole-body clearance precludes early imaging after injection of this antibody. In a preclinical study, we found that  $^{89}\text{Zr}$ -labelled cG250-F(ab')<sub>2</sub> antibody fragments allowed PET visualisation of tumour hypoxia in a human head- and neck carcinoma xenograft model as early as 4 hours after administration. Tumour sections showed a significant positive microscopic spatial correlation between CAIX expression on immunohistochemistry and  $^{89}\text{Zr}$ -cG250-F(ab')<sub>2</sub> localisation on autoradiography (2). Cetuximab is an EGFR-inhibiting antibody and has been

shown to increase clinical outcome after combined treatment with radiotherapy in HNSCC (3). We conducted a preclinical study to optimise the dose of  $^{111}\text{In}$ -cetuximab in a human HNSCC xenograft model for noninvasive imaging of EGFR expression.  $^{111}\text{In}$ -cetuximab showed highest specific tumour accumulation at protein doses  $\leq 30 \mu\text{g}$ , with a good microscopic correlation between  $^{111}\text{In}$ -cetuximab localisation and EGFR expression. MicroSPECT scans visualised tumours from 1 day after injection of  $10 \mu\text{g}$   $^{111}\text{In}$ -cetuximab onwards, and tumour-to-background contrast increased until 7 days after injection (4). In subsequent preclinical study, we specified an optimal dose of  $\leq 10 \mu\text{g}/\text{mouse}$  for early microSPECT imaging of EGFR in a human xenograft HNSCC model, using  $^{111}\text{In}$ -labelled F(ab')<sub>2</sub> fragments of cetuximab. MicroSPECT images showed preferential uptake in the tumour from 4 hours after injection onwards, with superior tumour-to-background contrast at 24 hours (5).

Another important tumour characteristic involved in resistance to radiation and systemic therapy in HNSCC, is cellular proliferation rate. We conducted a prospective clinical study on early proliferation treatment response measurement in 48 patients with advanced HNSCC, using consecutive  $^{18}\text{F}$ -labelled 3'-deoxy-3'-fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) PET/CT before and during (chemo)radiotherapy. Patients underwent  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT before treatment and in the second and fourth week of treatment.  $^{18}\text{F}$ -FLT tumour uptake, as quantified using  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and visually delineated proliferative tumour volumes, decreased significantly between scans. Automated segmentation methods (50% of  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and signal-to-background ratio) were unsuccessful in segmenting PET tumour volume during treatment, because of low  $^{18}\text{F}$ -FLT uptake. Pretreatment  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and visually delineated PET tumour volume, as well as their decrease early during treatment, were associated with 3-year disease free survival and locoregional control (6).

In a follow-up study, we determined the potential of three (semi-)automatic PET segmentation methods to delineate the proliferative tumour volume before and during (chemo)radiotherapy. The fuzzy locally adaptive Bayesian method (FLAB) was the most robust method during therapy when  $^{18}\text{F}$ -FLT tumour uptake decreased towards background (7).

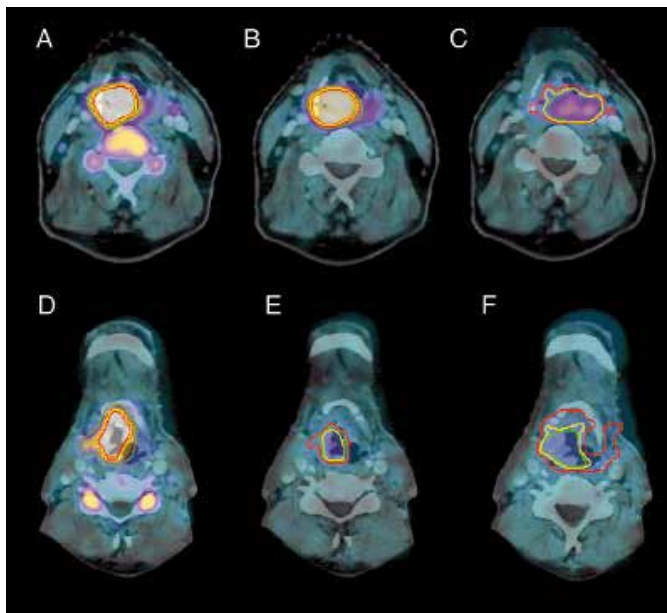


Figure 1.  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT before therapy (A/D), in the second week (B/E) and fourth week (C/F) of therapy. The first example (A-C) shows a slow decrease in  $^{18}\text{F}$ -FLT uptake (cT4N2bM0 supraglottic laryngeal carcinoma treated with chemoradiation; local recurrence after 7 months; later distant metastases) and the second one (D-F) a fast decrease (cT3N1M0 supraglottic laryngeal carcinoma treated with radiotherapy only; no tumour-related event after 32 months of follow-up). Visually delineated proliferative volume (green); signal-to-background-ratio segmented proliferative tumour volume (yellow) and 50% of  $\text{SUV}_{\text{max}}$  segmented proliferative tumour volume (red). This figure was originally published in *The Journal of Nuclear Medicine* (6). Copyright by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

EGFR-inhibition can elicit proliferation changes in HNSCC. In 5 patients, who were treated with induction cetuximab, followed by radiotherapy combined with cetuximab, we reported a varying response in  $^{18}\text{F}$ -FLT tumour  $\text{SUV}_{\text{max}}$  after cetuximab administration. After start of radiotherapy,  $^{18}\text{F}$ -FLT uptake decreased significantly in all patients (8).

### Conclusions

Several PET tracers for imaging biological tumour characteristics reflecting radiation resistance mechanisms of head and neck cancer are available and offer potential for tailored radiation-based therapy. In this thesis we described various tracers to characterise head and neck tumours

regarding hypoxia, proliferation and EGFR. Early non-invasive imaging of the endogenous hypoxia-related CAIX is possible in preclinical studies, but has yet to be validated in the clinical situation. Clinical studies on EGFR imaging are currently ongoing, but our preclinical cetuximab imaging studies show that dosage is important for optimal imaging.  $\text{F}(\text{ab}')_2$  fragments of cetuximab may allow for rapid EGFR imaging. The value of  $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT for early HNSCC response measurement to (chemo)radiotherapy was established. We found that early  $^{18}\text{F}$ -FLT uptake responses were prognostic for final clinical outcome.  $^{18}\text{F}$ -FLT PET may thus aid in personalised patient management, steering treatment modifications during the early phase of therapy.

**A link to the thesis (uses Flash player):**

<http://webserver.extern.umcn.nl/radiobiology/biancahoeben/>

### References

1. Hoeben BA, Bussink J, Troost EG, Oyen WJ, Kaanders JH. Molecular PET imaging for biology-guided adaptive radiotherapy of head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2013;52:1257-71
2. Hoeben BA, Kaanders JH, Franssen GM, et al. PET of hypoxia with  $^{89}\text{Zr}$ -labeled cG250-F(ab')<sub>2</sub> in head and neck tumors. *J Nucl Med.* 2010;51:1076-83
3. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-8
4. Hoeben BA, Molkenboer-Kuennen JD, Oyen WJ, et al. Radiolabeled cetuximab: dose optimization for epidermal growth factor receptor imaging in a head-and-neck squamous cell carcinoma model. *Int J Cancer.* 2011;129:870-8
5. van Dijk LK, Hoeben BA, Kaanders JH, et al. Imaging of epidermal growth factor receptor expression in head and neck cancer with SPECT/CT and  $^{111}\text{In}$ -labeled cetuximab-F(ab')<sub>2</sub>. *J Nucl Med.* 2013;54:2118-24
6. Hoeben BA, Troost EG, Span PN, et al.  $^{18}\text{F}$ -FLT PET during radiotherapy or chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma is an early predictor of outcome. *J Nucl Med.* 2013;54:532-40
7. Arens AI, Troost EG, Hoeben BA, et al. Semiautomatic methods for segmentation of the proliferative tumour volume on sequential FLT PET/CT images in head and neck carcinomas and their relation to clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:915-24
8. Hoeben BA, Troost EG, Bussink J, et al.  $^{18}\text{F}$ -FLT PET changes during radiotherapy combined with cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Nuklearmedizin.* 2014;53:60-6



**Dr. A.K.D. Visser**

28 mei 2014  
Rijksuniversiteit  
Groningen

*Promotores:*  
Prof. dr. R.A.J.O. Dierckx  
Prof. dr. J.A. den Boer

*Co-promotores:*  
Dr. A. van Waarde  
Dr. F.J. Bosker

# Assessment of serotonergic function by radioligands and microdialysis

## Introduction

The serotonergic system is a complex neurotransmitter network. Serotonergic cell bodies lie in the raphe nuclei and project to all brain regions and spinal cord. When deregulated, the serotonergic system is a key player in pathologies like major depression and is involved in the therapeutic effect of antidepressants.

Serotonin synthesis and 5-HT<sub>2</sub> receptors are important components of the serotonergic system in relation to the pathology of depression and the efficacy of antidepressants. We have explored the measurement of these components with PET and their role in stress-related behavior.

## Measuring 5-HT synthesis with <sup>11</sup>C-5-HTP PET

Metabolism of the direct precursor of 5-HT, 11-carbon (<sup>11</sup>C) 5-HTP probably resembles 5-HT synthesis rates best. We planned to validate the use of this tracer in rodents with the ultimate aim to investigate the effect of antidepressant treatment on cerebral 5-HT synthesis. We did this by pharmacologic inhibition of the different steps in the pathway of 5-HT synthesis. Quantification of synthesis rates appeared to be difficult, because inhibiting the enzymatic activity of AADC in the brain by NSD 1015 did not change the rate constant of <sup>11</sup>C-5-HTP trapping. A possible explanation is that parent <sup>11</sup>C-5-HTP is also trapped (together with its radioactive metabolites) and the PET scanner cannot distinguish between parent <sup>11</sup>C-5-HTP and these metabolites.

## Kinetic modeling of <sup>11</sup>C-MDL 100907 in rats

<sup>11</sup>C-MDL 100907 for measuring 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding has been validated in humans, but not in rodents. As we wanted to measure longitudinal changes of 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding in rats, we needed to validate various simplified modeling approaches, in order to exclude invasive arterial blood sampling from the protocol.

The two-tissue compartment model (2TCM) was used as a gold standard and compared with the simplified reference tissue model (SRTM), non-linear graphical analysis (NIGA), and calculation of the target region-to-cerebellum ratio,

which do not require arterial blood sampling. All models fitted the data well and blocking of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor resulted in a significant reduction in <sup>11</sup>C-MDL 100907 binding, indicating the suitability of this tracer for rodent studies.

## The effect of social stress on 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding

A frequently used rodent model of depression is the social defeat model in rats. In previous studies it was shown that there are both acute and more long-term effects on the serotonergic system in animals that underwent defeat stress. Therefore, we investigated the effect of acute social defeat on 5-HT<sub>2A</sub> binding of <sup>11</sup>C-MDL 100907 both directly and three weeks after the defeat. The open field (OF) test was used as a measure of anxiety.

Although rats lost weight after social defeat, there were no effects on behavior in the OF or on 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding. An *ex vivo* binding assay with 3-hydrogen (<sup>3</sup>H) MDL 100907 showed the same results as the PET study. As different findings have been reported concerning the effects of social defeat on 5-HT<sub>2A</sub> receptors, the effect of stress on 5-HT<sub>2A</sub> receptors may depend on the characteristics of the rat strain or on the type of stressor used.

## Serotonin-2A binding in rats differing in coping style

If individual differences determine the response of 5-HT<sub>2A</sub> receptors to stress, there may be a difference in receptor expression at baseline conditions depending on how animals cope with a stressful environment. Binding assays with an agonistic and an antagonistic radioligand (<sup>3</sup>H-Cimbi-36 and <sup>3</sup>H-MDL 100907 respectively) were performed to investigate receptor affinity and expression in hippocampus and prefrontal cortex in rats showing different coping styles. There were no differences in 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding between these rats, neither with the agonist nor the antagonist radioligand.

## Serotonin-dopamine interaction and the efficacy of SSRIs

Serotonin modulates the release of other neurotransmitters, like DA. Both 5-HT and DA are involved

in the pathophysiology of depression and the efficacy of antidepressants. Serotonin tonically inhibits DA release through 5-HT<sub>2C</sub> receptor stimulation. Antidepressant treatment with SSRIs to increase the level of 5-HT in the synaptic cleft may have the negative side effect of decreasing DA release.

By co-administration of a specific 5-HT<sub>2C</sub> antagonist and an SSRI like citalopram, both 5-HT and DA can be increased in the ventral tegmental area and the nucleus accumbens, and this combination treatment shows increased effects compared to treatment with the 5-HT<sub>2C</sub> antagonist or citalopram alone (as measured by microdialysis).

**Major conclusions**

- <sup>11</sup>C-5-HTP is not suitable for measuring 5-HT synthesis in rodents, but it may be applicable in monkeys and humans;
- the tracer <sup>11</sup>C-MDL 100907 can be used to measure 5-HT<sub>2A</sub> binding in longitudinal studies in rodents;
- our data do not provide evidence for a major role of 5HT<sub>2A</sub> receptors in stress response or the characterisation of coping style;
- combining an SSRI with a 5-HT<sub>2C</sub> antagonist increases both 5-HT and DA in the brain, possibly leading to increased antidepressant efficacy.

E-mail adres: visserakd@umcg.nl

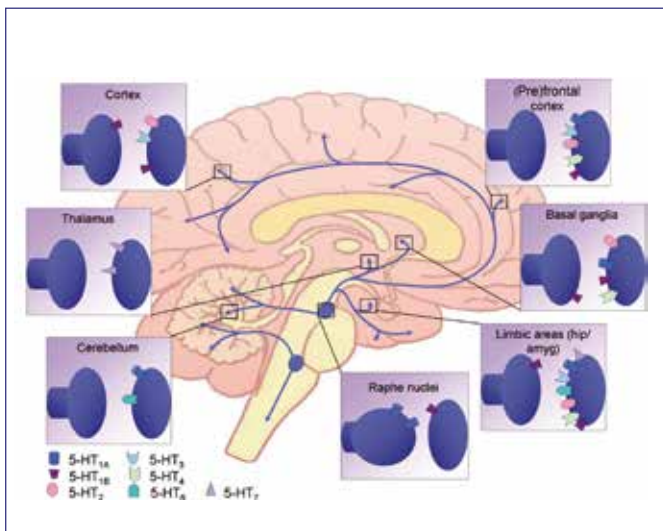


Figure 1. The serotonergic system. Cell bodies in the raphe nuclei and projections to almost all brain regions. Serotonin receptor subtypes are differentially distributed throughout the brain.

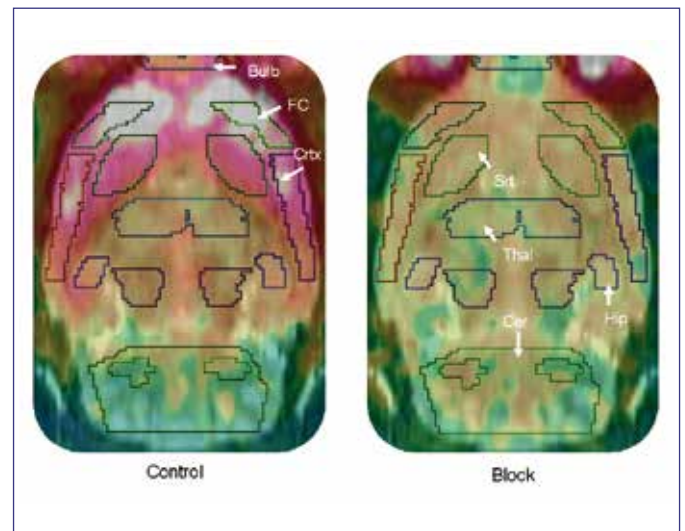


Figure 2. PET/MRI overlay of <sup>11</sup>C-MDL 100907 scan. Depicted are the analysed ROIs and tracer binding under control and blocked conditions.



**Dr. S. Heskamp**

13 juni 2014  
Radboud Universiteit  
Nijmegen

*Promotores:*  
Prof. dr. O.C. Boerman,  
Prof. dr. W.T.A. van der Graaf  
Prof. dr. W.J.G Oyen

*Co-promotor:*  
Prof. dr. H.W.M. van  
Laarhoven

## Molecular imaging of receptor tyrosine kinases in cancer

During the last decades, several monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors (TKIs) that target receptor tyrosine kinases (RTKs) and their ligands have been developed for cancer treatment. However, only a limited number of these agents have been shown to significantly improve outcome of patients and it is difficult to predict beforehand which patients will benefit from treatment. Therefore, accurate methods for patient selection and response monitoring are required to maximise the chances for effective treatment and to minimise the exposure of patients to ineffective therapeutic agents. Furthermore, a combination of the different targeted agents may be used to further improve survival of cancer patients. Finding a rationale to choose a particular combination of these therapeutic agents is challenging. In addition, timing and sequencing of the different agents may be important, if not crucial. This thesis describes the development of new radiotracers which may be used as tools for patient selection for targeted therapy.

The first part of the thesis focuses on the insulin like growth factor 1 receptor (IGF-1R). IGF-1R is expressed on different tumour types and is a potential target for cancer treatment. Patients with tumours that express IGF-1R can potentially benefit from anti-IGF-1R antibodies. The aim of the first studies was to develop a non-invasive imaging method to measure IGF-1R expression. Therefore, the humanised anti-IGF-1R antibody R1507 was radiolabelled with indium-111 ( $^{111}\text{In}$ ) or zirconium-89 ( $^{89}\text{Zr}$ ) for SPECT/CT and PET/CT, respectively. These tracers could clearly visualise IGF-1R expressing breast cancer xenografts. However, optimal contrast was only reached at later time points after injection ( $\geq 3$  days), which was due to the slow clearance of intact antibodies from the circulation. To accelerate the targeting of IGF-1R, R1507  $\text{F(ab')}_2$  and Fab fragments were produced. In vitro, the affinity of  $^{111}\text{In}$ -labelled  $\text{F(ab')}_2$  was similar to that of  $^{111}\text{In}$ -labelled R1507 IgG, while the affinity of  $^{111}\text{In}$ -Fab was significantly lower. Biodistribution studies in mice with subcutaneous breast cancer xenografts showed that the absolute tumour uptake of  $^{111}\text{In}$ - $\text{F(ab')}_2$  was significantly lower than that of intact IgG. However, due to the faster clearance of antibody fragments from the circulation, IGF-1R-expressing xenografts could be clearly visualised with  $^{111}\text{In}$ - $\text{F(ab')}_2$  SPECT/

CT as early as 6 hours post injection, while with R1507 IgG, the tumour could be visualised after 24 hours. This shows that targeting and imaging of IGF-1R can be significantly improved by using  $^{111}\text{In}$ - $\text{F(ab')}_2$  fragments.

The expression of IGF-1R can change during conventional breast cancer treatment and may play a role in resistance to conventional therapies. Therefore, in chapter 4 and 5, the dynamics of IGF-1R expression during conventional breast cancer treatment were studied. Mice with subcutaneous MCF-7 xenografts were treated with either estradiol or tamoxifen and IGF-1R expression was measured by immunohistochemistry and by SPECT/CT. Estradiol treatment resulted in enhanced expression of IGF-1R, which could be measured by  $^{111}\text{In}$ -R1507 SPECT/CT. In contrast, tamoxifen therapy resulted in down-regulation of IGF-1R expression, whereas this down-regulation could not be measured by SPECT/CT. This suggests that next to expression levels, other factors may also influence the antibody accumulation in the tumour, for example microvascular density, vascular permeability or intratumoral interstitial pressure.

The modulation of IGF-1R in tumours in patients during therapy is largely unknown. Therefore, IGF-1R expression was studied in 22 human breast tumours from patients who were treated preoperatively for 2 to 6 weeks with endocrine therapy. IGF-1R expression was determined immunohistochemically on a biopsy at the time of diagnosis (pretreatment) and on surgical resection material (post treatment). Down-regulation in IGF-1R expression was detectable in 9 out of 22 patients. These results show that anti-estrogen treatment can cause a significant reduction in membranous IGF-1R expression. This can occur within a few weeks after start of endocrine treatment. Based on these results, a combination of anti-IGF-1R antibodies with anti-estrogen therapy appears not to be a rational treatment strategy.

In chapter 5, the effects of neoadjuvant chemotherapy and endocrine therapy on IGF-1R expression were further explored and it was determined whether changes in expression were associated with survival. After neoadjuvant

treatment, membranous IGF-1R expression remained the same in 41 (65%) patients, was upregulated in 11 (18%) patients and was downregulated in 11 (18%) patients. Most importantly, changes in membranous IGF-1R expression were significantly associated with overall survival. Upregulation of IGF-1R expression after neoadjuvant treatment seemed to be a poor prognostic factor in breast cancer patients, providing a rationale for incorporating anti-IGF-1R drugs in the management of this subcategory of patients.

In chapter 6, the development of a new radiotracer to image human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression was described. Patients with HER2 expressing tumours benefit from treatment with the anti-HER2 antibody trastuzumab. HER2 expression can be measured non-invasively by using radiolabelled Affibody molecules. The Affibody molecule  $Z_{\text{HER2}:2395}$ , which is directed against HER2, was radiolabelled with fluorine-18 ( $^{18}\text{F}$ ), based on the complexation of  $\text{Al}^{18}\text{F}$  by NOTA. PET/CT visualised these xenografts with high contrast as early as 1 hour post injection.

Chapter 7 and 8 focussed on the combination of bevacizumab (anti-VEGF) and cetuximab (anti-EGFR) treatment. Bevacizumab and cetuximab are currently approved for the treatment of certain tumour types. However, when combined, they do not improve the survival of colon cancer patients. The effect of bevacizumab and cetuximab on tumour growth, EGFR and VEGF expression, microvascular density, perfusion and antibody targeting to the tumour was studied in mice with subcutaneous SUM149 tumours. First, mice were treated with bevacizumab. This resulted in significantly reduced tumour targeting of  $^{111}\text{In}$ -cetuximab, while EGFR expression remained unaltered and the microvascular density in the tumour was reduced. Next, mice were treated with cetuximab which significantly reduced the targeting of  $^{111}\text{In}$ -bevacizumab to these tumours, while VEGF expression in the tumours was unaltered. An irrelevant control antibody also showed significantly reduced tumour targeting after cetuximab pretreatment. This suggested that physiological factors of the tumour, such as vascular permeability and intratumoral interstitial pressure, played a role in the reduction of tumour targeting of bevacizumab. In summary, these results can partly explain why the combination of bevacizumab and cetuximab does not improve therapeutic efficacy. Moreover, the findings emphasise the importance of identifying rational combinations of the targeting agents, and the optimal timing and sequencing of these agents.

In conclusion, this thesis has described the development of several new radiotracers for PET and SPECT which showed promising results in mouse models for breast and colorectal cancer. Further research is warranted to study whether these tracers can be translated into the clinical setting.

Email: [Sandra.Heskamp@radboudumc.nl](mailto:Sandra.Heskamp@radboudumc.nl) 

## VANDERWILT

t e c h n i q u e s



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

**T +31 (0)411 68 60 19 | [www.for-med.nl](http://www.for-med.nl)**





**Dr. M. Mouden**

12 september 2014  
Radboud Universiteit  
Nijmegen

*Promotores:*  
Prof. dr. M.J. de Boer  
Prof. dr. P.L. Jager

*Co-promotores:*  
Dr. J.P. Ottervanger  
Dr. S. Knollema

## SPECT and CT imaging in stable coronary artery disease


Ondanks verbeteringen in primaire en secundaire preventie blijven hart- en vaatziekten wereldwijd een belangrijke doodsoorzaak. Een juiste beoordeling van de aanwezigheid van coronarialijden (en de uitgebreidheid hiervan) is essentieel voor het bepalen van de juiste therapiekeuze. De huidige niet-invasieve diagnostische modaliteiten hebben elk hun voor- en nadelen, en vooralsnog is geen enkele techniek perfect geschikt voor alle patiënten. Voor een optimale selectie van patiënten die baat zouden kunnen hebben bij een invasieve strategie is veelal zowel anatomische als functionele informatie nodig.

Onderzoek uit dit proefschrift richt zich op diverse klinische aspecten van hybride SPECT/CT diagnostiek bij mensen met een klinische verdenking op stabiel coronarialijden. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van een eendaags stapsgewijs protocol, waarbij stress SPECT standaard werd gecombineerd met een calciumscore, en indien nodig geacht werd een aanvullende rust SPECT en/of CT coronairangiografie verricht.

Enkele studies tonen een betere beeldkwaliteit en kortere scantijd voor recent geïntroduceerde gammacamera's met cadmium-zink-telluride (CZT) detectoren. Uit een studie van 456 patiënten blijken stress CZT-SPECT beelden vaker als normaal te worden geïnterpreteerd. Hierdoor is een aanvullende rustscan bij een stress-first protocol minder vaak nodig voor patiënten gescand met een CZT camera, hetgeen resulteert in lagere stralingsdoses en kortere scantijden vergeleken met conventionele SPECT. Verder blijkt deze snellere CZT gammacamera een vergelijkbare accuratesse te behalen als de conventionele SPECT camera (73%) voor het aantonen danwel uitsluiten van ischemisch coronarialijden in patiënten die een aansluitende invasieve coronairangiografie met fractionele flow reserve meting ondergingen.

Ons stapsgewijze algoritme voor cardiale SPECT/CT diagnostiek startend met stress SPECT en calciumscore, levert in één dag zowel anatomische als functionele informatie. Hierbij konden wij bij 53% van de patiënten aanvullende diagnostiek achterwege laten wegens een volstrekt normale stress SPECT scan, hetgeen gepaard ging met een uitstekende prognose. Voorts bleek een aanvullende CT coronairangiografie ons in staat te stellen om obstructief coronarialijden te kunnen uitsluiten in een deel van de patiëntengroep met een dubieuze of afwijkende SPECT scan.

Met de 64-slice hybride SPECT/CT camera is het mogelijk om zowel SPECT als CT onderzoeken te verrichten. De relatief gemakkelijk te verkrijgen informatie van de calciumscore hebben we routinematig bepaald naast de SPECT perfusiescintigrafie in onze patiënten en bestudeerd in deze thesis. Het voorhanden hebben van informatie over de calciumscore bleek de beoordelaars dermate te beïnvloeden dat zij hun SPECT beoordelingen in een derde van de gevallen hebben herzien. Voorts kan de afwezigheid van coronaire calcificaties (oftewel een calciumscore van 0) helpen om de aanwezigheid van obstructief coronarialijden uit te sluiten in stabiele patiënten met een laag-intermediair risico. Tot slot hebben we de impact van SPECT diagnostiek onderzocht in symptomatische patiënten met aanwijzingen voor uitgebreide coronaire atherosclerose (calciumscore  $\geq 1000$ ). De meerderheid van deze patiënten heeft een normale SPECT scan. Echter, een intensieve follow-up in deze personen lijkt gerechtvaardigd om bij persisterende klachten een invasieve coronairangiografie te overwegen, daar deze klachten dan vaak toch gebaseerd blijken op relevant coronarialijden waarvoor uiteindelijk revascularisatie is vereist.

m.mouden@isala.nl 

# MICA - Molecular Imaging Center Antwerp

Universiteit Antwerpen

**Dr. Pieter-Jan Guns, Research & Innovation Manager, EGAMI**

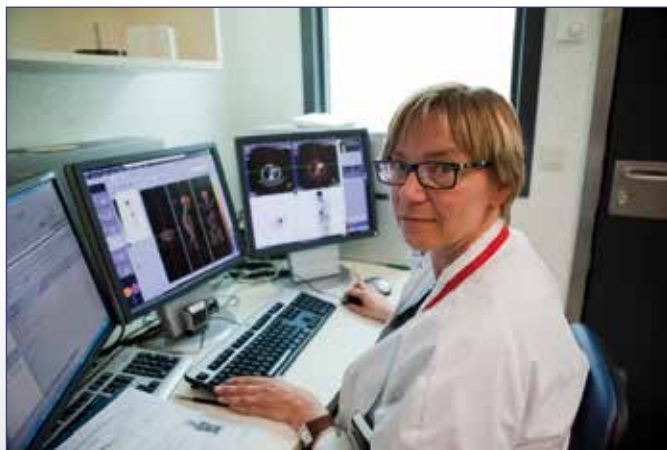
MICA werd in 2011 boven de doopvont gehouden en is een unieke samenwerking tussen de Universiteit Antwerpen en het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA). MICA staat voor Molecular Imaging Center Antwerp en is een academische onderzoeksgroep die - via molecular imaging onderzoek *from bench to bedside*- wil bijdragen aan betere stratificatie van patiënten en opvolging van therapie met behulp van medische beeldvorming.

## MICA, één geïntegreerde onderzoeksgroep met een missie

MICA omvat de dienst Nucleaire Geneeskunde, de radiofarmacie en een preklinische onderzoeksgroep. Prof. dr. Sigrid Stroobants (diensthoofd Nucleaire Geneeskunde) is de bezielster van het MICA project. Het stafteam van Nucleaire Geneeskunde bestaat naast prof. Sigrid Stroobants uit dr. Laurens Carp, dr. Sarah Ceysens, dr. Ivan Huyghe en dr. Tim Van den Wyngaert. Jaarlijks worden er meer dan 13.000 patiëntprocedures uitgevoerd, waaronder 5.000 PET scans die worden uitgevoerd op een performante time-of-flight PET scanner van Siemens. Daarnaast heeft de dienst ook drie SPECT camera's.



De afdeling Nucleaire Geneeskunde van MICA beschikt over een performante time-of-flight PET scanner van Siemens waar jaarlijks 5.000 klinische PET scans op worden uitgevoerd.



Prof. dr. Sigrid Stroobants (diensthoofd Nucleaire Geneeskunde) is de bezielster van het MICA project. Onder haar leiding werd MICA letterlijk uit de grond gestampt.

De radiofarmacie wordt gerund door dr. Apr. Dominique Vanderghinste en dr. Apr. Leonie Wyffels. De radiofarmacie ligt letterlijk in het verlengde van de dienst Nucleaire Geneeskunde (of is het omgekeerd) en beschikt over een cyclotron (11MeV, Siemens) voor de productie van PET



Een inblik in de radiofarmacie die geleid wordt door dr. Apr. Dominique Vanderghinste. De radiofarmacie beschikt over 10 hot cells die ingezet worden voor tracerontwikkeling.

isotopen. De radiofarmacie is uitgerust met tien hot cells voor tracersynthese. Naast twee Fastlab modules voor routineproductie van FDG is een gedeelte van de hot cells voorbehouden aan de productie van academische- en/of onderzoek-radiotracers. Er zijn synthesemodules voor de productie van  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  en  $^{15}\text{O}$ -gemerkte moleculen. Uiteraard mag een volledig uitgerust QC-labo niet ontbreken en de

aanvraag voor GMP-accreditatie is lopende. Het preklinische labo van MICA wordt dagelijks geleid door prof. dr. ir. Steven Staelens die een dynamisch en multidisciplinair team van postdocs, labotechniekers en doctoraatstudenten aanstuurt. De preklinische scanners zijn gehuisvest in een gloednieuw gebouw op de Campus Drie Eiken van de universiteit op amper 200 meter van het universitair ziekenhuis. MICA beschikt over drie preklinische scanners die specifiek ontworpen zijn voor beeldvorming in kleine proefdieren: twee PET/CT scanners van Siemens (Inveon-series) en één simultane SPECT/PET/CT scanner van MILabs. Gezien de kleine afmetingen van de subjecten (typisch muizen of ratten) is de spatiale resolutie van de scanners erg belangrijk. Voor de preklinische PET scanners bedraagt deze typisch ongeveer 1.2 mm terwijl SPECT zelfs een resolutie van 0.35 mm of beter haalt. De preklinische scanners doen op technische vlak niet onder voor hun klinische equivalenten, integendeel. Bovendien zijn eveneens preklinische MRI scanners (9.4 en 7 Tesla) beschikbaar bij de bureaus van het Bio-Imaging Labo.



De preklinische onderzoeksgroep van MICA beschikt over 3 PET scanners die speciaal ontworpen zijn voor proefdieronderzoek. De preklinische scanners hebben een opening van 16 cm en een resolutie van 1.2 mm.

De integratie van een preklinische onderzoeksgroep, radiofarmacie en Nucleaire Geneeskunde binnen één overkoepelende MICA entiteit biedt ongekende mogelijkheden voor translationeel academisch onderzoek. De slogan “*from bench to bedside (and back)*” wordt bij MICA hoog in het vaandel gedragen en er lopen momenteel twee klinische studies (PANS rond schizofrenie en BioAdaptAD rond Alzheimer) waarbij inzichten op basis van preklinisch onderzoek afgetoetst worden in patiënten.

### Preklinisch onderzoek rond neuro-imaging en oncologiemerkers

Het academische onderzoek van MICA focust zich op de toepassing van preklinisch *molecular imaging* in twee onderzoeksdomeinen: neuro(bio)logie en oncologie. Het *neuro-imaging* onderzoek focust zich op het bestuderen en visualiseren van neuromodulatie. Recentelijk heeft MICA in samenwerking met MagVenture, één van de Europese marktleiders op gebied van fabricage van humane transcraniële magnetische stimulatie (TMS) spoelen, een geminiaturiseerde versie ontwikkeld waarbij TMS nu ook op kleine proefdieren toegepast kan worden. De haalbaarheid en reproduceerbaarheid van preklinische TMS is ondertussen door MICA wetenschappers aangetoond en hopelijk kan met het toekomstig onderzoek meer inzicht in de moleculaire en biologische mechanismes van TMS therapie bekomen worden om finaal TMS in patiënten te optimaliseren. Naast de academische onderzoeksprojecten heeft MICA in samenwerking met farmaceutische firma's expertise opgebouwd in preklinische beeldvorming van CNS aandoeningen en het evalueren van farmacologische moleculen *in vivo*. Zo is er op het gebied van neurodegeneratieve aandoeningen een indrukwekkende expertise opgebouwd rond de ziekte van Alzheimer. Met behulp van longitudinale beeldvorming is het tijdsverloop van de vorming van amyloïd plaques (en de effecten op de energiehuishouding) in kaart gebracht in verschillende transgene muismodellen voor de ziekte van Alzheimer. Deze dataset is essentieel voor latere preklinische evaluaties van nieuwe geneesmiddelen.

Een tweede academisch onderzoeksdomein omvat de beeldvorming van tumoren met specifieke focus op het visualiseren van het tumor fenotype en de heterogeniteit. Dit kan bijvoorbeeld met behulp van radiotracers die hypoxie of apoptose detecteren. Bijkomend kunnen deze beeldvormingsmethodes gebruikt worden om specifiek chemotherapieschema's preklinisch te evalueren en te optimaliseren. Dankzij een goede samenwerking met de radiofarmacie kunnen niet enkel gekende radiotracers gesynthetiseerd worden, maar worden er eveneens volledig nieuwe radiotracers ontwikkeld en preklinisch gevalideerd. Dit is mede mogelijk door een intense samenwerking met de Medicinale Chemie groep van de Universiteit Antwerpen (UAMC, prof. Koen Augustyns).

### Industriële onderzoekssamenwerkingen

Preklinische moleculaire beeldvorming kost handenvol geld, waardoor er naast academische onderzoeksprojecten ook intensief wordt samengewerkt met industriële partners. Vanaf de start was Janssen Farmaceutica een belangrijke partner die zich engageerde om een lange-termijn samenwerking op te bouwen. Naast de financiële return heeft het werken met farmaceutische bedrijven ook een positieve invloed op de manier van werken: alle experimenten worden vooraf meticuleus gepland, nauwgezet uitgevoerd, uitgebreid gedocumenteerd (zowel de uitvoering als de analyse) en resultaten worden neergeschreven in heldere rapporten. Deze ervaring in een industrieel onderzoekskader maakt dat doctoraatstudenten die bij MICA hun onderzoek uitvoeren, na het behalen van hun doctoraat een streepje voor hebben. MICA is een praktijkvoorbeeld dat academische creativiteit en operationele excellentie hand in hand kunnen gaan.

### Onderdeel van het EGAMI translationele multi-modality beeldvormingsplatform

Tot slot is MICA geen *stand-alone* onderzoeksgroep, maar past MICA's molecular imaging expertise in een bredere strategie en ambitie van de Universiteit Antwerpen om een translationeel *multi-modality imaging* platform uit te bouwen. De jarenlange ervaring en expertise in beeldvorming van microscopie tot medische beeldvorming wordt samengebracht in the Expert Group Antwerp Molecular Imaging (EGAMI en tevens 'image' van achter naar voor gelezen). De EGAMI cluster omvat naast MICA eveneens het Bio-Imaging Labo (gespecialiseerd in magnetic resonance imaging (MRI) van neurodegeneratie en neuroplasticiteit in kleine proefdieren), het Labo voor Celbiologie en Histologie (bedreven in de toepassing van geavanceerde microscopietechnieken voor biomedische onderzoek), het Visie Lab (focus op de ontwikkeling van beeldreconstructie, segmentatie en analyse algoritmes) en de dienst Radiologie van het UZA. Door de krachten te bundelen kunnen ambitieuze onderzoeksprojecten samen worden opgezet. Tot slot is de integratie van de kennis in één consortium ook zeer aantrekkelijk voor industriële partners.


### Toekomstperspectieven

MICA is een jonge onderzoeksgroep die zich nog volop moet en wil bewijzen. De afgelopen jaren zijn succesvol geweest voor het binnenhalen van academische onderzoeksfondsen en voor het initiëren van industriële samenwerkingen. Er wordt echter volop gekeken naar de toekomst waarin de klinische waarde van het preklinisch *molecular imaging* onderzoek zal worden aangetoond. Het ultieme doel blijft immers om dankzij het preklinische beeldvormingsonderzoek de klinische diagnose of de behandeling van patiënten te verbeteren.

### Meer weten?

Bezoek dan zeker de boeiende website van MICA:  
<https://www.uantwerp.be/en/rg/mica/>



De bijna voltallige MICA groep na een teambuilding. In korte tijd is MICA uitgegroeid tot een groep van meer dan 30 onderzoekers en medewerkers 

**NIEUW:**  
**XOFIGO® BIJ DE BEHANDELING VAN mCRPC**

voor volwassenen met castratieresistent prostaatacarcinoom,  
symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.<sup>1</sup>



# Verlengt het leven.<sup>1</sup> Gericht op botmetastasen.<sup>1</sup>

**3,6**

**maanden**  
langere overleving  
met Xofigo®

HR = 0,70  
(95% BI: 0,58 – 0,83)<sup>1</sup>

- 3,6 maanden overlevingswinst<sup>§1,2</sup>
- Significante overlevingswinst in chemo-naïeve en post-docetaxel subgroepen<sup>§2</sup>
- Uitstel van eerste skeletgerelateerde event met 5,8 maanden<sup>§1</sup>
- Minder bijwerkingen t.o.v. placebo<sup>2</sup>
- Toename kwaliteit van leven t.o.v. placebo<sup>2</sup>

**Tijd voor meer**

 **Xofigo®**  
radium Ra 223 dichloride

§Ten opzichte van placebo.

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.  
L.NL.SM.02.2014.0601

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2014  
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. Booi  
j.booi@amc.uva.nl

#### Redactie

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

#### 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  
Annemieke Peeters

#### Abonnementen

Leden en donateurs van de aangesloten 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). Voor buitenlandse abonnementen gelden andere tarieven. Opgave en informatie over (buitenlandse) abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51. www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

#### Verschijningsdata, jaargang 36

Nummer 3: 30 september 2014  
Nummer 4: 23 december 2014

#### Verschijningsdata, jaargang 37

Nummer 1: 31 maart 2015  
Nummer 2: 30 juni 2015  
Nummer 3: 29 september 2015

#### Aanleveren kopij, jaargang 37

Nummer 1: 1 januari 2015  
Nummer 2: 1 april 2015  
Nummer 3: 1 juli 2015  
Nummer 4: 1 oktober 2015

#### 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

## 2014

**International Cancer Imaging Society Meeting & Annual Teaching Course**  
09 – 11 October, 2014. Heidelberg, Germany. [www.icimatingsociety.org.uk](http://www.icimatingsociety.org.uk)

**EANM'14 - 27th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine**  
18 – 22 October, 2014, Gothenburg, Sweden. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

**IEEE - Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, and Room-Temperature Semiconductor X-Ray and Gamma-Ray Detectors workshop (IEEE NSS-MIC)**  
08 – 15 November, 2014. Seattle, USA. [www.nssmic2014.nps-conf.org](http://www.nssmic2014.nps-conf.org)

**EANM-ESOR Educational Course on Hybrid Imaging**  
13 – 15 November, 2014. Barcelona. Spain. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

**ESNM Advanced Dosimetry Learning Course**  
15 – 16 November, 2014. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

**ESNM Learning Course on Trends in PET – Methodologies**  
21 – 22 November, 2014. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

**ESNM Advanced Learning Course on PET/CT in Oncology**  
27 – 29 November, 2014. Vienna, Austria. [www.eanm.org](http://www.eanm.org)

**100th RSNA annual meeting**  
30 November – 5 December, 2014. Chicago IL, USA. [www.rsna.org](http://www.rsna.org)

**7th Annual Barcelona Symposium and Practical Course on Hybrid Imaging**  
11 – 12 December, 2014. Barcelona, Spain. [www.barcelonapet-ct.com](http://www.barcelonapet-ct.com)

## 2015

**7th German Cardio Diagnostics Days with 8th Noninvasive Cardiovascular Imaging Symposium Leipzig**  
15 – 17 January, 2015. Leipzig, Germany. [www.kardiagnostik.de](http://www.kardiagnostik.de)

**SNMMI 2015 Mid-Winter Meeting**  
22 – 25 January, 2015. San Antonio, USA. [www.snmmi.org/mwm2015](http://www.snmmi.org/mwm2015)

**TOPIM Imaging inflammation**  
01 – 06 February, 2015. Pichl bei Schladming, Austria. [www.e-smi.eu](http://www.e-smi.eu)

**4th Tübingen PET/MR Workshop 2015**  
23 – 27 February, 2015. Tübingen, Germany. [www.pet-mr-tuebingen.de](http://www.pet-mr-tuebingen.de)

**10th European Molecular Imaging Meeting**  
18 – 20 March, 2015. Tübingen, Germany. [www.e-smi.eu](http://www.e-smi.eu)

**ICNC12 - Nuclear Cardiology and Cardiac CT**  
03 – 05 May, 2015. Madrid, Spain. [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

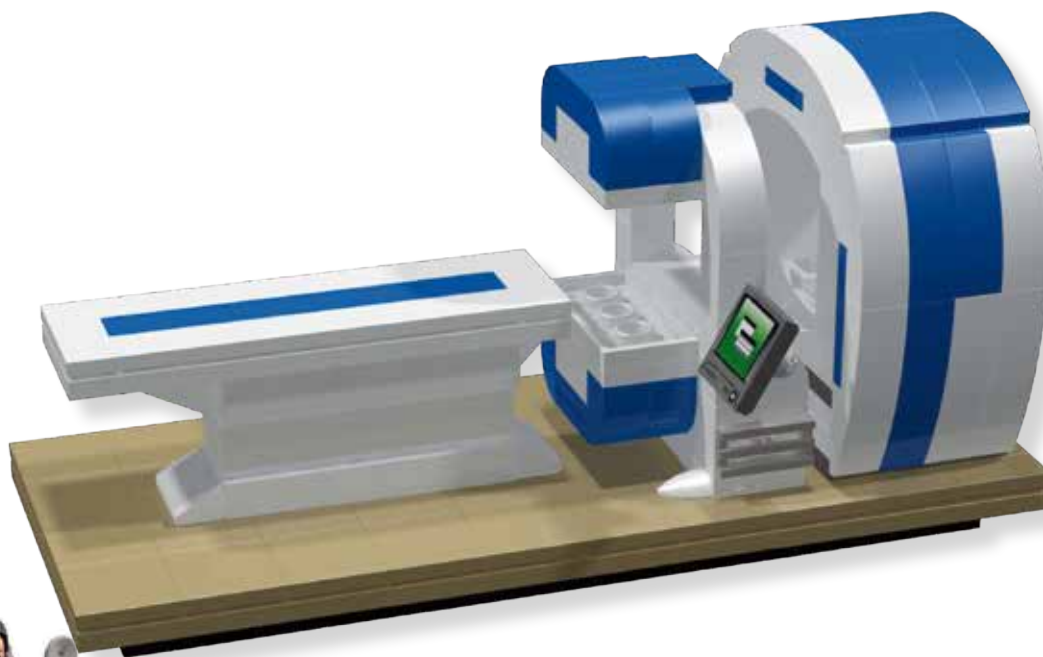
**17th symposium of the Belgian Society of Nuclear Medicine**  
9 – 10 May, 2015. Maastricht, the Netherlands. [www.belnuc.be](http://www.belnuc.be)

## Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terechtkomen. 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 dan 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 | 6086 AJ Neer of per E-mail: [nucleaire@kloosterhof.nl](mailto:nucleaire@kloosterhof.nl)

# Oldelft Benelux Medical Solutions

Het samenstellen van uw ideale scanner.....



...door de modulaire opbouw kinderlijk eenvoudig.

## SPECT-CT-PET

Niet elke afdeling Nucleaire Geneeskunde is hetzelfde. En dus zijn ook de individuele behoeftes niet hetzelfde. Met de AnyScan bieden wij u de gelegenheid om, op basis van de beschikbare ruimte en het budget, een systeem samen te stellen dat voldoet aan uw behoeften. Door de toekomstbestendigheid kunt u het systeem te allen tijde verder uitbreiden met software opties of zelfs met nieuwe functionaliteit.

Zo is het bijvoorbeeld mogelijk te beginnen met een SPECT systeem. In een later stadium kunt u dit uitbreiden met de CT optie. Hetzelfde principe geldt voor de opbouw van de PET-CT. Op elk moment in tijd zijn beiden op te schalen naar een volwaardig en uniek SPECT-CT-PET systeem. Zo heeft u in één en dezelfde ruimte de volledige functionaliteit voorhanden. Uiteraard is het ook mogelijk te beginnen met een SPECT-CT-PET systeem om voor kleinere afdelingen toch alle onderzoeken te kunnen aanbieden en in een later stadium het systeem te splitsen over twee ruimtes in bijvoorbeeld een SPECT systeem en een PET-CT.

Zo houdt u tegen beheersbare kosten de volledige regie in handen en kunt u zelf uw ideale systeem samenstellen.

**De keuze wordt hiermee kinderspel.**

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 gammacamera'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](mailto:info@oldelftbenelux.nl).



**Oldelft  
Benelux**

A CANON COMPANY

Oldelft Benelux B.V. Wiltonstraat 41 3905 KW Veenendaal The Netherlands

T +31 318 583 434 F +31 318 583 401 E [info@oldelftbenelux.nl](mailto:info@oldelftbenelux.nl) | [www.oldelftbenelux.nl](http://www.oldelftbenelux.nl)

# Bile acid malabsorption may be bigger than you think

SeHCAT™, Tauroselcholic [<sup>75</sup>Se] acid, is an accurate diagnostic test for identifying patients with bile acid malabsorption (BAM) as the underlying cause of chronic diarrhoea<sup>1-3</sup>

- SeHCAT is a metabolism-resistant synthetic bile acid
- Measures bile acid retention as an objective test to identify BAM<sup>1-3</sup>
- BAM may be the underlying cause of chronic diarrhoea in 1/3 of patients previously diagnosed with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (D-IBS)<sup>1,3,4</sup>
- Helps predict chronic diarrhoea patients who are more likely to respond to bile acid sequestrants (BAS)<sup>5</sup>
- Improves diagnosis of BAM and enables confident treatment with BAS<sup>1,4,5</sup>
- Accurate diagnosis and effective treatment of chronic diarrhoea can lead to improvements in patients' symptoms and quality of life<sup>1</sup>



GE imagination at work

**SeHCAT™**  
Tauroselcholic [<sup>75</sup>Se] acid

#### PRESCRIBING INFORMATION

**SeHCAT 370kBq Capsules** (<sup>75</sup>Se)tauroselcholic acid)

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** Capsules of [<sup>75</sup>Se]tauroselcholic acid [370kBq] absorbed onto disodium hydrogen phosphate dihydrate.

**INDICATIONS** Used for the investigation of bile acid malabsorption and measurement of bile acid pool loss. It may be used in the assessment of ileal function, in the investigation of inflammatory bowel disease and chronic diarrhoea and in the study of entero-hepatic circulation.

**DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** Normal adult dose is one capsule administered orally. A similar dose may be used in children. A careful assessment of the risk/benefit ratio should be undertaken before use of the product in children due to increased effective dose equivalent. Drinks of 15 ml of water are recommended before, during and after swallowing capsule to ensure passage to the stomach. Patient should be in standing or sitting position.

**CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

**WARNINGS AND PRECAUTIONS** The possibility of hypersensitivity should always be considered. Advanced life support facilities should be readily available. Caution advised in administration for SeHCAT

to patients with severe hepatic dysfunction or biliary tract obstruction. Radiation dose to liver will be significantly increased in these patients. Exposure to ionising radiation must be justifiable on the basis of likely benefit. The activity administered must be such that the resulting radiation dose is as low as reasonably achievable bearing in mind the need to obtain the intended diagnostic or therapeutic result. The product contains 71.04mg sodium per capsule; this needs to be taken into consideration for patients on a controlled sodium diet.

**INTERACTIONS** No interaction studies have been performed and no interactions reported to date.

**PREGNANCY AND LACTATION** No data available. Animal reproduction studies have not been carried out. Radionuclide procedures carried out on pregnant women also involve radiation doses to the foetus. In pregnancy only imperative investigations should be carried out when likely benefit exceeds the risk to mother and foetus. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant. Alternative techniques not involving ionizing radiation should be considered. If administration to a breast feeding woman is considered necessary, breast feeding should be interrupted and breast milk discarded for three to four hours after administration.

**UNDESIRABLE EFFECTS** Hypersensitivity (unknown frequency).

**DOSIMETRY** Effective dose (ED) for a healthy adult administered one 370kBq capsule of SeHCAT is typically 0.26mSv. However, in patients with severe cholestatic jaundice, the liver dose has been estimated

to be about 100 times the normal value.

**MARKETING AUTHORISATION HOLDER** GE Healthcare Limited, Little Chalfont, Bucks., UK.

**CLASSIFICATION FOR SUPPLY** Subject to medical prescription (POM).

**UK MARKETING AUTHORISATION NUMBER** PL 0221/0105.

**NL MARKETING AUTHORISATION NUMBER** RVG 16191.

**Date of revision of text** 9 July 2012.

#### References:

1. Smith MJ *et al.* J R Coll Physicians Lond 2000; 34 (5): 448-51.
2. Galatola G *et al.* Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 533-7.
3. Fernández-Bañares F *et al.* Am J Gastroenterol 2007; 102: 2520-8.
4. Basumani P *et al.* Gut 2008; 57 (Suppl II): A1-A172.
5. Wedlake L *et al.* Aliment Pharmacol Ther 2009; 30 (7): 707-17.

© 2014 General Electric Company - All rights reserved. GE and GE Monogram are trademarks of General Electric Company. GE Healthcare, a division of General Electric Company.

SeHCAT is a trademark of GE Healthcare Limited.

GE Healthcare B.V., Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP Eindhoven  
www.gehealthcare.com

02-2014 MB003396/OS The Netherlands