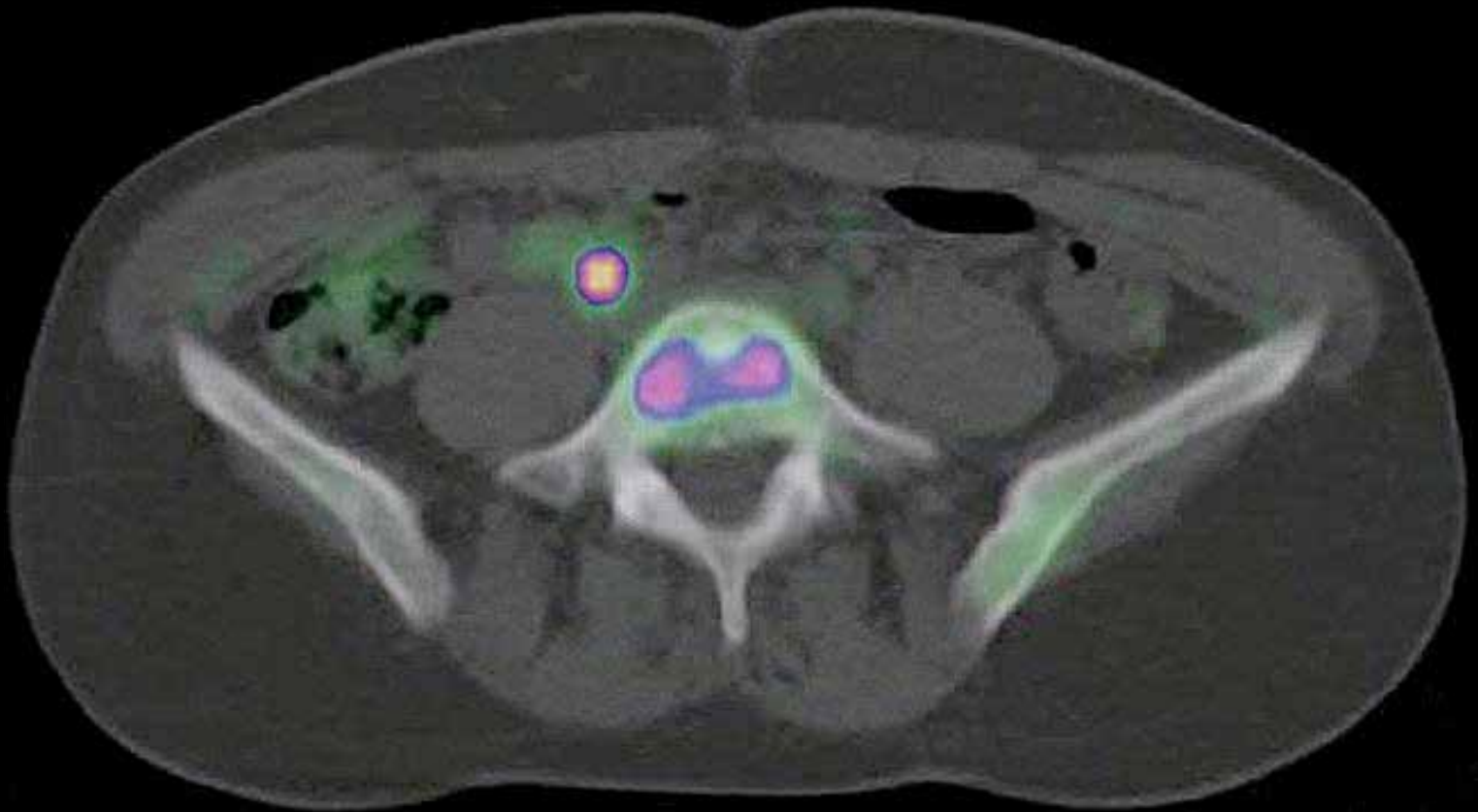


37e jaargang 2015 nummer 3 issn 1381 - 4842

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



Richtlijn schildklier carcinoom

Abstracts BelNuc 2015



Lumark[®]

Lu-177 chloride

Lumark 80 GBq/ml

radiopharmaceutical precursor solution

European Marketing Authorisation

- EU/1/15/1013/001
- Daily production
- Worldwide deliveries

Qualitative and Quantitative Composition

One mL of solution contains 80 GBq Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride at activity reference time (ART), corresponding to at most a maximum of 160 microgram of Lutetium. The ART is defined as the end of production. Each vial contains a volume varying from 0.1 to 5 mL corresponding to an activity ranging from 8 to 400 GBq (at ART).

Indications

Lumark is a radiopharmaceutical precursor. It is not intended for direct use in patients. This medicinal must be used only for the radiolabelling of carrier molecules, which have been specifically developed and authorised for radiolabelling with this radionuclide.

Posology

Lumark is only to be used by specialists experienced with in vitro radiolabelling. The quantity of Lumark required for radiolabelling and the quantity of the product to be radiolabelled with Lutetium(¹⁷⁷Lu) that is subsequently administered will depend on the medicinal product to be radiolabelled and its intended use.

Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or one of the excipients hydrochloric acid or water for injections. Established or suspected pregnancy or when pregnancy has not been excluded.

Warnings

For each patient, the radiation exposure must be justifiable by the likely benefit. The activity administered should in every case be as low as reasonably achievable to obtain the required therapeutic effect. Lumark is not to be administered directly to the patient but must be used for the radiolabelling of carrier molecules, such as monoclonal antibodies, peptides or other substrates.

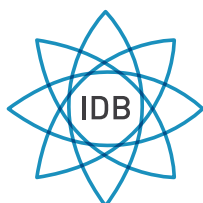
Radioactive medicinal products should be prepared by the user in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements. Appropriate aseptic precautions should be taken. For precautions which have to do with radiation protection with respect to relatives, carers and hospital staff please refer to the full SPC of Lumark.

Undesirable effects

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. Adverse reactions following the intravenous administration of Lutetium (¹⁷⁷Lu)-labelled medicinal products prepared by radiolabelling with Lumark, will be dependent on the specific medicinal product being used. Exposure to ionising radiation is linked with cancer induction and a potential for development of hereditary defects. The radiation dose resulting from therapeutic exposure may result in higher incidence of cancer and mutations. In all cases, it is necessary to ensure that the risks of the radiation are less than from the disease itself.

General Classification for supply

Medicinal product subject to medical prescription.



Marketing authorization Holder

IDB Radiopharmacy bv

Weverstraat 17 Tel.: +31(0)13 507 95 58
5111 PV Baarle-Nassau Fax: +31(0)13 507 99 12
The Netherlands E-mail: sales@idb-holland.com

www.idb-holland.com

A request for full product information (SPC) can be made to the MAH or can be found on the website of the European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

RICHTLIJN SCHILDKLIERCARCINOOM

De richtlijn schildklier carcinoom 2.0
Dr. M.J.R. Janssen 1432

CASE REPORT

¹⁸F-choline PET/CT flip flop phenomenon after one cycle of chemo-immunotherapy in advanced stage Her2neu receptor positive breast cancer
Drs. M.I. Pauw 1437

PROEFSCHRIFT

Radiochemical aspects of receptor scintigraphy
Dr. E. de Blois 1439

Novel visualisation techniques toward identification of atherosclerotic patients at risk
Dr. N.A. Jager 1440

PET-based analysis of tumour glucose metabolism and tumour hypoxia before and during anti-neoplastic treatment
Dr. V.R. Bollineni 1444

Targeting renal cell carcinoma with radiolabelled antibodies
Dr. C.H.J. Muselaers 1446

Clinical application of quantitative SPECT in patient specific dosimetry and beta cell quantification
Dr. W. Woliner-van der Weg 1447

KLINISCHE TRIAL

Early monitoring of trastuzumab and pertuzumab therapy with ¹⁸F-choline PET/CT in patients with advanced disease breast cancer 1450

MEDEDELING UIT DE VERENIGINGEN

Taken SOANG overgeheveld naar NVMBR 1453

ABSTRACTS 1454

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 1462

Richtlijnen

In 2013 verscheen een boeiend artikel in het Medisch Contact over richtlijnen in de zorg¹. Dit is een interessant artikel, waarin u onder andere het volgende kan lezen: "Sinds 2012 beschouwt de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) richtlijnen en standaarden van beroepsgroepen als verplichtende eisen voor zorgaanbieders. Ze worden in het meerjarenbeleidsplan 2012-2015 in één adem genoemd met wet- en regelgeving. Tot 'veldnorm' verheven maken zij deel uit van het toetsingskader voor 'verantwoorde zorg'". En iets verderop in hetzelfde artikel: "Richtlijnen zijn daardoor niet langer te lezen als wenkend perspectief of als te overwegen zorgverlening. De wettelijke verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurder is nu om te waarborgen dat zorg conform richtlijnen wordt verleend".

Een richtlijn richt zich vaak op één ziektebeeld, bijvoorbeeld de zorg voor patiënten met prostaat- of schildklier carcinoom. In zo'n, meestal lijvig, document wordt veelal richting gegeven aan optimalisatie van zowel diagnostiek als behandeling van de patiënt, op basis van bewijsvoering gevonden in de literatuur. Ondanks dat het vaak zeer boeiend is om zo'n richtlijn door te lezen, zijn vaak maar enkele aspecten hiervan relevant voor de praktiserende Nucleair Geneeskundige.

Onlangs is de richtlijn schilkklier carcinoom 2.0 verschenen. Ook dit is een lijvig rapport geworden (185 pagina's), waaraan veel tijd is besteed door vele collegae. Namens de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde waren de Klerk en Janssen afgevaardigd als leden van de werkgroep die de richtlijn hebben ontwikkeld. Aangezien de vernieuwde richtlijn zich mag scharen in een lange reeks van voor ons relevante recent gepubliceerde richtlijnen, en we allen aan "time management" moeten doen, is het prettig dat onze collega's de Klerk en Janssen een samenvatting van deze richtlijn hebben geschreven waarin ze de meest relevante veranderingen voor onze praktijkvoering hebben opgetekend.



Jan Booij
 Hoofdredacteur

¹Blume L, van Weert N, Kerkkamp H. Ruim twaalfhonderd richtlijnen is te veel. Medisch Contact. 2013;68(10):546-7

Voorblad: ¹⁸F-choline PET/CT scan in een patiënte met gemetastaseerd mammacarcinoom (met dank aan: Drs. M.I. Pauw, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven)

De richtlijn schildkliercarcinoom 2.0

Dr. M.J.R. Janssen en Dr. J.M.H. de Klerk

Nucleair Geneeskundigen

Inleiding

In 2012 werden middels een enquête de belangrijkste knelpunten in de richtlijn schildkliercarcinoom geïnventariseerd, waarna een multidisciplinaire werkgroep ging werken aan een update. Namens de NVNG zaten wij, John de Klerk (nucleair geneeskundige in het Meander MC) en Marcel Janssen (nucleair geneeskundige in het Radboud UMC) in deze werkgroep. In januari 2014 werd de conceptrichtlijn openbaar gemaakt voor feedback, gevolgd door een discussieforum in mei 2014. Met name over de volumenormen voor de schildklierchirurgie werd toen fel gedebatteerd. In juli 2014 werd de definitieve tekst aangeboden aan de beroepsverenigingen, waarna de richtlijn schildkliercarcinoom 2.0 in februari 2015 uiteindelijk vrij geruisloos op Oncoline kwam te staan. Inmiddels zullen in veel regio's de eerste discussies plaatsgevonden hebben over het aanpassen van de lokale protocollen. Misschien een goed moment om aandacht te besteden aan de totstandkoming van deze richtlijn, de belangrijkste wijzigingen en enkele kritische noten.

De totstandkoming van de richtlijn

Op basis van de knelpunteninventarisatie werden vijf uitgangsvragen geselecteerd voor systematische analyse middels de formele evidence-based methodiek:

1. Wat is de rol van echografie bij de palpabele nodus?
2. Kan uitgestelde risicoclassificatie de recidiefkans beter inschatten dan initiële risicoclassificatie?
3. Welke schildklierincidentalomen behoeven nadere analyse?
4. Kan ablatie geschieden met een lagere dosis I-131 en met recombinant TSH (rTSH)?
5. Wat zijn de vroege en/of late effecten op de kwaliteit van leven van de ziekte zelf en van de behandeling door chirurgie, ablatie en hormoontherapie?

Bij elke uitgangsvraag werd door een subgroep van de commissie, met hulp van een externe methodoloog, de literatuur systematisch doorzocht en werden evidence-tabellen opgesteld en conclusies en aanbevelingen geformuleerd. Deze werden daarna besproken en uitgebreid bediscussieerd in de volledige werkgroep. Dit waren soms langdurige discussies waarbij, ondanks de evidence-tabellen, de interpretaties en opinies toch behoorlijk ver uit elkaar lagen. De uiteindelijk opgestelde teksten en aanbevelingen zijn dan ook vaak een groepscompromis.

Het is goed om te beseffen dat andere onderdelen van de richtlijn niet zo systematisch zijn geanalyseerd, maar dat hierbij de oude teksten uit 2007 werden toegewezen aan

werkgroepleden/commissies om zo nodig te worden aangevuld met nieuwe onderzoeksresultaten of anderszins te worden aangepast. Deze teksten zijn daardoor subjectiever, minder gewijzigd en ook minder uitgebreid besproken. In onze (een gedeelte van de werkgroep, red.) beleving is het eindresultaat een relatief conservatieve richtlijn, maar wel met een aantal duidelijke verbeteringen ten opzichte van de eerste versie. Daarnaast zijn veel aanbevelingen zodanig geformuleerd dat ze in ieders praktijk goed kunnen worden geïmplementeerd. Belangrijk is zich te realiseren dat het een dynamische richtlijn is, dus zodra de beroepsgroep aangeeft dat er relevante nieuwe onderzoeksresultaten zijn kan er een verzoek tot aanpassing worden gedaan.

Belangrijkste wijzigingen

Incidentalomen

Nieuw in de richtlijn is een paragraaf over schildklierincidentalomen, ofwel afwijkingen in de schildklier ontdekt bij beeldvorming vanwege een andere indicatie dan een schildklierprobleem. Daarbij is de aanbeveling om alleen FDG PET schildklierincidentalomen (focaal verhoogde FDG stapeling in de schildklier) nader te analyseren; uiteraard wanneer dit klinisch relevant is in het licht van de overige ziekten van de betreffende patiënt. Analyse geschiedt dan middels TSH-bepaling en bij een niet onderdrukt TSH (en dus geen adenoom), echo met punctie. Incidentalomen op CT en MRI hebben een dermate lage kans op maligniteit dat geen routinematige nadere diagnostiek wordt geadviseerd.

Belangrijkste wijzigingen

ablatie met 1,1 GBq (30mCi) I-131 voor een subgroep
ablatie met rTSH-stimulatie voor een subgroep
centralisatie I-131 therapie: minimaal tien ablaties per jaar
FDG PET schildklierincidentalomen analyseren, andere niet
beweging richting uitgestelde risicoclassificatie
laag-risicodefinitie verbreed: grotere laag-risicogroep
follow-up laag-risicopatiënten vereenvoudigd en beperkt tot vijf jaar
centralisatie schildklieroperaties

Initiële diagnostiek

Qua initiële diagnostiek is er niet veel veranderd. Voor de evaluatie van schildkliernodi is gepleit voor een mogelijke rol voor FDG PET/CT en moleculaire diagnostiek bij FNAC, maar beide hebben het niet tot een aanbeveling gebracht. Wel is de hoge negatief voorspellende waarde van FDG PET/CT bij de evaluatie van nodi >15mm erkend, maar er is aangegeven dat meer bewijs nodig is om te komen tot een aanbeveling. Hopelijk zal de recent gestarte EfFECTS studie daar in de toekomst aan bijdragen.

Verder is er een vrij uitgebreid hoofdstuk over rol van echografie bij de evaluatie van de palpabele nodus. Hierdoor zou de zeer belangrijke rol van echografie voor de evaluatie van lymfkliermetastasen wat onderbelicht kunnen lijken, hoewel dit geenszins de bedoeling van de werkgroep was. Goede echografie werd juist heel belangrijk gevonden, zowel pre-operatief, als 6 tot 12 maanden na therapie voor uitgestelde risicoclassificatie, als voor latere follow-up van hoog-risicopatiënten. Daarbij werden er wel zorgen uitgesproken over de grote interobserver variatie en is aangegeven dat de echografist over specifieke kennis dient te beschikken met betrekking tot het aspect, het gedrag en de behandeling van schildklierkanker en lymfkliermetastasen. De nieuwe 'nucleair radiologen' lijken bij uitstek geschikt om deze echo's in de toekomst te gaan doen, maar ook radiologen met als aandachtsgebied schildklier carcinoom of nucleair geneeskundigen die zich bekwamen in echografie zijn geschikt.

Tot slot is er binnen de initiële diagnostiek een FDG PET/CT geadviseerd bij patiënten met Hürthlecelcarcinoom die na thyreoïdectomie een verhoogd thyreoglobuline (Tg) hebben zonder echografische aanwijzingen voor ziekte. Verder kan FDG PET/CT natuurlijk worden gebruikt bij de initiële stadiëring van slecht gedifferentieerde schildklier carcinoomen, maar dat valt buiten het bereik van deze richtlijn.

Ablatie

Voor nucleair geneeskundigen zijn de dosisreductie voor restablatie van de schildklierrest en het gebruik van rTSH in plaats van hypothyreoïdie - voor de subgroep van patiënten met een gunstige uitgangssituatie - waarschijnlijk de grootste veranderingen die binnen de richtlijn zijn doorgevoerd. Verschillende studies hebben laten zien dat bij patiënten met een relatief gunstige uitgangssituatie er voor de ablatie van de benigne schildklierrest geen verschil is tussen 1,1 GBq en 3,7 GBq I-131 en ook geen verschil tussen stimulatie met rTSH en hypothyreoïdie. De grootste voordelen voor de patiënt zijn uiteraard het vermijden van de met hypothyreoïdie geassocieerde daling in kwaliteit van leven, de lagere stralingsbelasting en de kortere opnameduur.

Het bleek wat lastiger om te bepalen op welke patiëntengroep deze resultaten betrekking hebben. Als niet zozeer naar de inclusiecriteria maar naar de daadwerkelijk geïnccludeerde patiënten wordt gekeken dan blijkt dat de

TNM-classificatie goed gedifferentieerd schildklier carcinoom, zevende editie

Primaire tumor	Tx	primaire tumor niet geëvalueerd
	T0	geen aanwijzingen voor primaire tumor
	T1a	tumor ≤1cm, beperkt tot de schildklier
	T1b	>1 en ≤2cm, beperkt tot de schildklier
	T2	>2 en ≤4cm, beperkt tot de schildklier
	T3	>4cm beperkt tot de schildklier of elke tumor met minimale uitbreiding buiten de schildklier (bijv. uitbreiding in aangrenzend spier/bindweefsel)
	T4a	tumoruitbreiding tot buiten het schildklierkapsel met invasie van een van de volgende structuren: subcutane weke delen, larynx, trachea, oesofagus, nervus laryngeus recurrens
	T4b	tumoruitbreiding tot in de prevertebrale fascie of mediastinale vaten of encasement van de a. carotis
Regionale lymfklieren	Nx	lymfklieren niet geëvalueerd
	N0	geen regionale lymfkliermetastasen
	N1a	lymfkliermetastasen in halslevel VI
	N1b	metastasen in andere halslevels of in het mediastinum superior anterior
Afstand-metastasen	Mx	afstandmetastasen niet geëvalueerd
	M0	geen afstandmetastasen

grootste studies vooral T1-2 N0-1a (en uiteraard M0) patiënten hebben geïnccludeerd en relatief weinig patiënten met T3 en N1b ziekte. Daarnaast lijken de patiënten pre-operatief allemaal goed in kaart gebracht met echo, zijn er vrij complete thyreoïdectomieën gedaan (een groot deel van de patiënten had ten tijde van de ablatie al een heel laag gestimuleerd Tg), alsook laagdrempelig lymfklierdissecties. In de werkgroep was dan ook zorg of deze resultaten klakkeloos zouden kunnen worden geëxtrapoleerd naar de routine Nederlandse situatie. Daarnaast is er ook nog geen lange termijn follow-up van deze populaties, waardoor geen goede uitspraken kunnen worden gedaan of de recidiefkans (die in deze groep sowieso al zeer laag is) ook hetzelfde is. Daarom was over dit

thema nog veel discussie, ondanks dat het een van de best onderzochte issues is.

Voor een pT1-2 N0 M0 R0 (radicaal verwijderd, dus vrije snijranden) folliculair (met uitzondering van Hürthlecel) of klassiek papillair schildkliercarcinoom wordt in de richtlijn aanbevolen te kiezen voor 1,1 GBq na rTSH. Dit is overigens een groep waarvan onderzocht wordt of ablatie überhaupt toegevoegde waarde heeft. Ook in geval van N1a ziekte zonder extranodale groei (omdat extranodale groei op agressiever gedrag wijst en een risicofactor is voor recidief/metastasen), mits er een centrale halsklierdissectie heeft plaatsgevonden, wordt aanbevolen om te kiezen voor 1,1 GBq na rTSH.

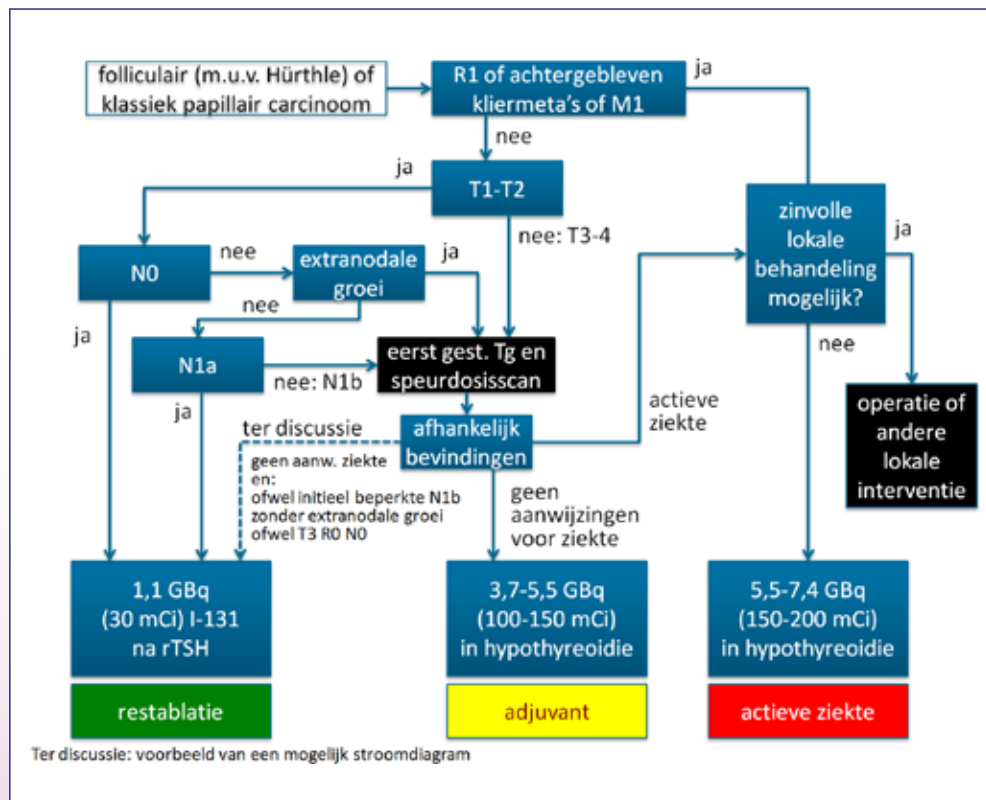
Voor N1b-ziekte geeft de richtlijn ruimte voor lokale keuzes, mits er wederom geen extranodale groei is. Beperkte N1b-ziekte zou, indien ruim verwijderd en zonder extranodale groei, nog in aanmerking kunnen komen voor 1,1 GBq na rTSH. In de verrichte studies werden dergelijke patiënten in beperkte mate geïnccludeerd zonder duidelijke grens aan uitgebreidheid of grootte van de lymfkliermetastasen. Vraag hierbij is natuurlijk wel hoe zeker men ervan is dat alle ziekte is verwijderd, dus hoe goed de combinatie van de pre-operatieve diagnostiek en de operatie was. Hier is ruimte voor lokale keuzes. Zo kan men bijvoorbeeld simpelweg afspreken alle N1b-patiënten hoger te doseren of dit te doen op basis van een afkapwaarde in aantal of grootte van de

kliermetastasen, maar daar is geen evidence-based advies over te geven.

Voor T3-tumoren en multifocale tumoren adviseert de richtlijn 3,7 GBq in hypothyreoïdie, vanwege de kleine aantallen geïnccludeerde T3-patiënten en omdat multifocaliteit meestal helemaal niet werd vermeld. Uiteraard kan een lokaal MDO daar bij een individuele patiënt beredeneerd van afwijken. Of vóór de ablatie een speurdosis scintigrafie (of indien beschikbaar een I-124 PET/CT) gemaakt wordt laat de richtlijn over aan de lokale situatie. Bij veel patiënten heeft dit geen meerwaarde, zeker als er zowel qua echografie als qua operatie een constante goede kwaliteit wordt gewaarborgd, zich uitend in beperkte schildklierrest en radicale verwijdering van tumor en aangedane halsklieren. Uiteraard kan bij twijfel over de uitgebreidheid van de ziekte of de radicaliteit van de operatie altijd een speurdosis scan (met SPECT/CT of I-124 PET/CT) worden gemaakt. In de figuur staat een voorbeeld van een stroomdiagram zoals de aanbevelingen in de richtlijn zouden kunnen worden geïnterpreteerd, maar dit is uitsluitend ter discussie, zowel de aanbevelingen als de beschikbare evidence geven voldoende ruimte om lokaal heel andere afwegingen te maken.

Risicoclassificatie

Er zijn grote veranderingen in de risicoclassificatie doorgevoerd. De laag-risicogroep is uitgebreid door bij de initiële risico-



inschatting het leeftijds criterium (20-45 jaar) te laten vervallen, en door verwijderde lymfkliermetastasen in uitsluitend het centrale compartiment ook nog als initieel laag-risico te beschouwen. Daarnaast hoeft het ongestimuleerd Tg drie maanden na ablatie niet meer te worden bepaald. Ongewijzigd is dat er op de posttherapiescan geen lymfklier- of afstandsmetastasen, en bij presentatie geen Tg-antistoffen mogen zijn. Toegevoegd is het criterium dat er kort voor de (completerende) thyreoïdectomie Tg aangetoond moet kunnen worden. Deze aanbeveling werd ingegeven door de zorg dat het Tg van sommige patiënten niet goed zou worden opgepikt door sommige meetmethoden, iets wat wij niet herkenden vanuit onze eigen praktijk maar wat in sommige andere centra wel als een probleem werd ervaren. Toevoeging van dit criterium zal naar verwachting geen problemen opleveren.

Daarnaast is er een beweging van de initiële risicoclassificatie naar de uitgestelde risicoclassificatie, ofwel het vaststellen van de persister-/recidiefkans op basis van de evaluatie met gestimuleerd Tg en echo hals 6 tot 12 maanden na afronding van de initiële therapie (en niet op basis van de initiële karakteristieken van tumor en patiënt). Voordeel hiervan is dat de respons op de behandeling ook wordt meegenomen in deze late evaluatie. Er zijn meerdere retrospectieve observationele studies die laten zien dat de late evaluatie beter voorspelt of iemand persisterende ziekte heeft of een recidief zal krijgen dan de initiële classificatie, terwijl de laag-risicogroep ook nog eens veel groter is. Dit betekent dat als dit volledig wordt doorgevoerd, een kleinere groep patiënten wordt geïdentificeerd voor intensievere follow-up, zonder sensitiviteit te verliezen voor de patiënten met persisterende ziekte of verhoogde recidiefkans.

Toch is niet volledig overgestapt op de uitgestelde risicoclassificatie omdat er alleen retrospectief onderzoek is waarbij patiënten pas achteraf in andere categorieën zijn ingedeeld en waarbij niet duidelijk is in hoeverre de uitkomsten beïnvloed zijn doordat behandeling en follow-up werden bepaald volgens de oorspronkelijke richtlijnen die gebruik maakten van de initiële risicoclassificatie. Daarnaast is bij de uitgestelde risicoclassificatie de echo heel belangrijk, maar lijkt de kwaliteit van de echografie in de praktijk te variëren, waardoor de resultaten niet zomaar kunnen worden geëxtrapoleerd naar de alledaagse Nederlandse kliniek. In praktijk kunnen patiënten die initieel laag-risico zijn op basis van hun evaluatie na 6 tot 12 maanden alsnog niet-laag-risico worden, maar andersom (nog) niet. Dit lijkt een tussenstap, en bij een volgende update van de richtlijn is er mogelijk wel voldoende bewijs om initieel hoog-risicopatiënten op basis van hun uitgestelde risicoclassificatie alsnog laag-risico te laten worden. Vooralsnog komt de verkleining van de laag-risicogroep dus alleen uit de verbreding van de laag-risicodefinitie, die acceptabel is vanwege het vermogen van de uitgestelde risicoclassificatie om de hoog-risicopatiënten alsnog te identificeren.

Follow-up

De follow-up van de laag-risicogroep (ná de uitgestelde risicoclassificatie) is in de nieuwe richtlijn expliciet gedefinieerd en wordt beperkt tot vijf jaar lang eens per jaar ongestimuleerd Tg en palpatie van de hals. Als er geen bijzonderheden zijn wordt de patiënt daarna uit follow-up ontslagen. Dit is een belangrijke verandering ten opzichte van de huidige praktijk.

Voor de niet-laag-risicogroep wordt de follow-up in principe overgelaten aan het MDO, maar voor de eerste stap na schildklierablatie is wel een expliciet voorstel opgenomen: er wordt geadviseerd het Tg te stimuleren middels hypothyreoïdie in plaats van rTSH; het belang van speurdosis I-131 scintigrafie wordt nog steeds genoemd; er wordt een stroomschema gegeven ten behoeve van de follow-up. Hoewel voor deze zaken nauwelijks bewijs bestaat en dit mogelijk meer gebaseerd is op traditie dan op feiten, bleef het commentaar tijdens de acceptatiefase grotendeels uit. Hoe dan ook lijkt het verstandig deze hoog-risicopatiënten uitgebreid te bespreken in het MDO en voor elke patiënt een individuele afweging te maken.

Qua beeldvorming tijdens de follow-up wordt uiteraard de echo genoemd, maar misschien wat te weinig beklemtoond, terwijl de werkgroep toch wel degelijk van mening was dat echo tijdens de follow-up heel belangrijk is. Daarentegen wordt er in de richtlijntekst juist veel nadruk gelegd op de speurdosis I-131 scintigrafie, terwijl die weinig sensitief is en zonder SPECT/CT weinig specifiek; dit lijkt historisch bepaald en sommige centra lijken huiverig deze scan te verlaten. De I-124 PET/CT daarentegen werd alom nog te experimenteel (en te duur) gevonden en komt daarom niet in de aanbevelingen voor. Er is duidelijk nog werk te doen voor ons als nucleair geneeskundigen om deze techniek te positioneren. Uiteraard kan I-124 PET/CT desgewenst wel worden ingezet, maar de I-131 posttherapiescan met SPECT/CT blijft de gouden standaard voor het aantonen van jodide-stapelende lokalisaties bij goed gedifferentieerde schildklier carcinoomen. Bij stijgend Tg tijdens de follow-up is FDG PET/CT (lieft na (r)TSH stimulatie) wel wat beter gepositioneerd in de nieuwe richtlijn. Het indicatiegebied is de patiënt met een stijgend Tg en een negatieve echo hals en negatieve I-131 posttherapiescan. In de aanbeveling wordt een afkapwaarde van Tg >5,5ng/ml (>8,3pmol/l) of een verdubbelingstijd van <1 jaar geadviseerd. Deze afkapwaarde is overgenomen uit een studie, en is uiteraard discutabel. Toch is deze opgenomen in de aanbeveling om wel een indicatie te hebben vanaf welk Tg er een goede kans is op detectie met FDG PET/CT. Dit omdat het Tg een sensitieve maat is voor kleine hoeveelheden ziekte, wat in de praktijk soms leidt tot uitgebreide diagnostiek in een heel vroeg stadium, waarbij dan de kans dat ook daadwerkelijk ziekte wordt gelokaliseerd laag is, terwijl het voor de prognose van de patiënt niet zou hebben uitgemaakt om nog even te wachten tot een hoger Tg en een grotere kans de ziekte daadwerkelijk te lokaliseren.

Samenvatting SONCOS normen schildkliercarcinoom*

centralisatie schildklierchirurgie:

- bij verdenking op schildkliercarcinoom (cytologischklinisch) in level 1 zorginstelling
- bij bewijs/verdenking kliermetastasen, in level 1 zorginstelling
- bij medullair of anaplastisch schildkliercarcinoom en schildkliercarcinoom bij kinderen in level 1 zorginstelling met aantoonbaar specifieke expertise

level 1: 2 gespecialiseerde chirurgen, >20 (bij)schildklier operaties per jaar en 'state of the art' halsklierdissecties of operaties wegens een locoregionaal recidief

level 2: 1 gespecialiseerde chirurg, >20 (bij)schildklier operaties (anders dan schildkliercarcinoom) per jaar

centralisatie I-131 therapie: minimaal tien ablaties per jaar. I-131 therapie in principe in centrum waar completerende operatie plaatsvond of geaffilieerd centrum

MDO tenminste eens per twee weken met (endocrien) chirurg, internist-endocrinoloog, patholoog, nucleair geneeskundige en radioloog

patiënten voor en na behandeling/operatie bespreken op het MDO

targeted therapie en chemotherapie alleen in expertisecentra

Organisatie van zorg/centralisatie

Vanuit de afgevaardigden van de heekunde/KNO was er een duidelijke wens tot enige centralisatie van de chirurgie. In het verlengde daarvan werd er ook op aangedrongen dat er enige centralisatie zou zijn van de I-131 therapie en de

endocrinologische follow-up. Deze maatregelen zijn allemaal bedoeld om ervoor te zorgen dat de behandelaars voldoende worden blootgesteld aan patiënten met schildkliercarcinoom om hun kennis en vaardigheden op een hoog niveau te kunnen houden.

Er is geïnventariseerd hoeveel I-131 ablaties en vervolgtherapieën de ziekenhuizen in Nederland jaarlijks doen en op basis daarvan werd een ondergrens van tien ablaties per jaar gedefinieerd.

Voor endocrinologische begeleiding zijn uiteindelijk geen minimumaantallen gedefinieerd, maar de richtlijn adviseert wel dat de follow-up gedurende het eerste jaar na de ablatie dient te gebeuren in het ziekenhuis waar de I-131 is toegediend in verband met de complexiteit van de classificatie als hoog- dan wel laag-risico. Laag-risicopatiënten kunnen daarna worden vervolgd in een regionaal ziekenhuis door een internist-endocrinoloog die ervaring heeft met deze vorm van follow-up.

Tot besluit

De richtlijn schildkliercarcinoom 2.0 is uiteraard een compromis tussen verschillende partijen en verschillende lokale tradities. Mede door de veelal slechts beperkte beschikbare evidence, heeft dat in een aantal gevallen geleid tot conservatieve of weinig specifieke aanbevelingen. Toch zijn er een aantal duidelijke verbeteringen ten opzichte van de vorige richtlijn en is dit een heel werkbaar document met voldoende ruimte om lokaal breed gedragen protocollen te definiëren.

jmh.de.Klerk@meandermc.nl

marcel.janssen@radboudumc.nl 

^{18}F -choline PET/CT flip flop phenomenon after one cycle of chemo-immunotherapy in advanced stage Her2neu receptor positive breast cancer

Drs. M.I. Pauw, Drs. M.J. Roef

Department of Nuclear Medicine, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands

Abstract

Pauw MI, Roef MJ. ^{18}F -choline PET/CT flip flop phenomenon after one cycle of chemo-immunotherapy in advanced stage Her2neu receptor positive breast cancer. We report a case of a patient with an oestrogen and HER2neu receptor positive advanced stage breast carcinoma scanned using fluorine-18-methylcholine (^{18}F -choline) PET/CT before and after one cycle of chemo- and immunotherapy. We noticed a reversal of the tumour-to-background ratio of the ^{18}F -choline uptake in larger skeletal lesions and surrounding normal bone marrow. The PET scans were performed as part of a clinical pilot study to evaluate the possibility of early therapy monitoring using ^{18}F -choline PET/CT. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2015; 37(3):1437-1438

in a clinical pilot study to evaluate the possibility of early therapy monitoring using fluorine-18-methylcholine ^{18}F -choline PET/CT. Pre-therapy scanning revealed the primary tumour as enhanced active on ^{18}F -choline PET/CT as well as multiple skeletal lesions and axillary lymph node metastases. All bone lesions had a sclerotic aspect on CT. A second ^{18}F -choline PET/CT scan was performed three weeks after initiation of therapy consisting of docetaxel, trastuzumab and pertuzumab (1). This scan showed a reduction in choline uptake in both the primary tumour and lymph node metastases. The bone lesions also showed a reduction in choline uptake, SUVmax of target lesions chosen on the pre-therapy PET examination declined on average with 35%. Normal bone marrow however showed an increased choline uptake compared to the pre-therapy scan. The SUVmax increased on average with 41% indicating bone marrow activation following systemic chemotherapy.

A 28 year old female patient diagnosed with an oestrogen and HER2neu receptor positive advanced stage breast carcinoma with axillary lymph node and skeletal involvement participated

The change in uptake in the bone metastases and normal bone marrow resulted in a reversal of the tumour-to-background ratio in the larger skeletal lesions (see figure).

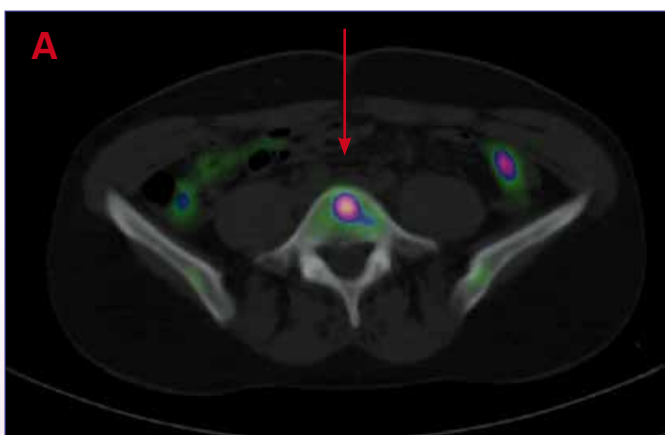


Figure A. Pre-therapy ^{18}F -choline PET/CT transaxial image with focal uptake in a sclerotic lesion in the 5th lumbar vertebra.

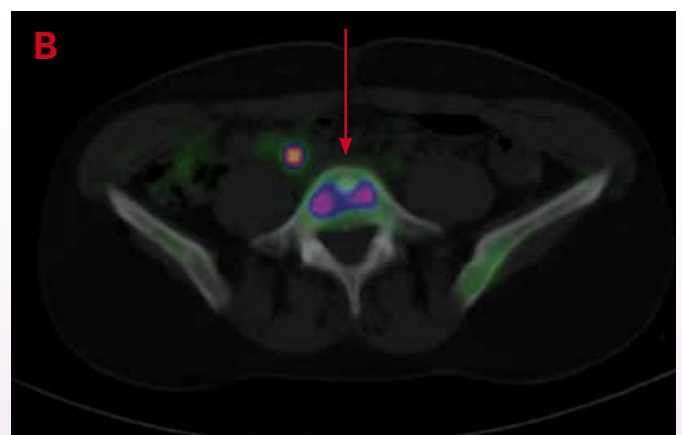


Figure B. Post-therapy ^{18}F -choline PET/CT image of the same region. There is decreased uptake in the bone metastases and increased uptake in surrounding normal bone marrow.


We believe these changes to be similar to the response seen on fluorine-18-fluorodeoxyglucose ¹⁸F-FDG PET/CT of bone involvement in lymphoma and surrounding healthy bone marrow after systemic chemotherapy and haematopoietic growth factors. This has been described as a 'flip flop' phenomenon (2).

Upon completion of this pilot study we will hopefully be able to highlight the significance of tumour choline uptake reduction as a predictor of response to treatment which in turn could potentially be used to individualise treatment of breast cancer in this group of patients. At one year follow-up,

conventional imaging (contrast enhanced CT scanning of thorax and abdomen) showed a continued sclerotic response of the bone metastases. No new lesions were detected.

micha.pauw@catharinaziekenhuis.nl

References

1. Baselga J, Cortés J, Kim S, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:109-19
2. Lin EC. FDG PET/CT flip flop phenomenon in treated lymphoma of bone. *Clin Nucl Med.* 2006;31(12):803-5 

▼ 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 toegevoegde 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:** 01/2015. **Versie:** januari 2015. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

Referenties

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



VANDERWILT techniques



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

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



**Dr. E. de Blois**

25 november 2014
Erasmus Universiteit,
Rotterdam

Promotores:
Prof. dr. J.F. Verzijlbergen
Prof. dr. H. Th. Wolterbeek

Co-promotor:
Dr. W.A.P. Breeman

Radiochemical aspects of receptor scintigraphy

Radiochemistry is an essential and a central part of the Department of Nuclear Medicine. Clinical development of new radiopharmaceuticals is often based on none registered compounds. Therefore strict release criteria are there (also according European pharmacopeia) to guarantee the safety of the radiopharmaceutical for the patients. Together with the hospital pharmacist we investigate (new) techniques for quantification and qualification of non-registered radiopharmaceuticals and to get the product ready for clinical application.

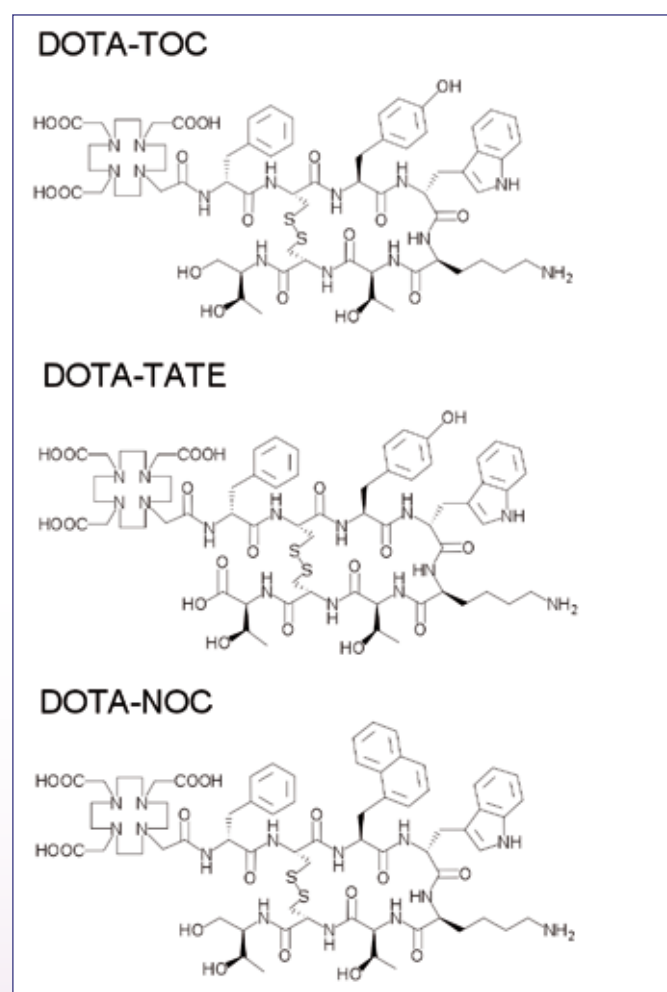
In my thesis an overview is given of several options how to optimise radiolabelling including quality control of radiolabelled peptides. Furthermore related (labelling) limitations, all performed to improve peptide receptor scintigraphy (PRS) and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), are described. One option was to improve labelling efficacy. In this thesis somatostatin and bombesin analogues were used as peptide models. To increase specific activity (SA) of the radiopharmaceutical (MBq/nmol), radiochemical conditions must be improved, as well as protection of radiolabelled peptide analogues for targeting tumour specific receptors.

Therefore the aims of thesis were:

- I) to optimise and compare purification methods used for ^{68}Ga peptide chemistry and increased labelling yields and specific activity;
- II) to accurately measure and monitor radiochemical purity of radiolabelled peptides by UPLC/HPLC. Furthermore compare and determine effectiveness of quenchers to maintain high radiochemical purity.

In short, make ^{68}Ga -, ^{177}Lu - and ^{111}In -labelled peptide more applicable for preclinical and clinical application. The sensitivity of detection of somatostatin receptor-positive tumours by PRS might be improved by administration of an optimised dose of radiopharmaceutical (nmoles). Improvement here means high tumour uptake and low tissue background to have an optimal tumour to background ratio. However, due to this optimisation, limitations such as SA of the radionuclide, metal ion impurities and radiolysis are introduced.

To optimise the dose of a radiopharmaceutical (nmoles) a high SA (MBq/nmol) is often required for PRS or PRRT with peptides that can only be administered in small quantities. In



Structural formulas of DOTATOC ($[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3]\text{octreotide}$), DOTANOC ($[\text{DOTA}^0, 1\text{-Na}^P]\text{octreotide}$) and DOTA-TATE ($[\text{DOTA}^0, \text{Tyr}^3, \text{Thr}^6]\text{octreotide}$); these analogues are the most clinically applied ^{68}Ga -labelled pharmaceuticals in nuclear medicine.

that case high SA of the radiopharmaceutical is an important parameter for successful PRS or PRRT. High SA as stated here is expressed as amount of activity (MBq) coupled to a minimal amount of peptide mass (nmoles). Maximum SA (MBq/nmol) of the radiopharmaceutical is related to the half-life of radionuclide used and SA can be influenced by i.e. other metal ions present in the reaction mixture during the labelling procedure.

Radiolabelling, handling and quality control of radiolabelled regulatory peptides are performed differently throughout the world, e.g. the addition of quenchers to prevent radiolysis is variable. There is a lack of fundamental knowledge regarding the destruction of radiopharmaceutical in aqueous solution

due to radiolysis. Radiolysis is here defined as the degradation of radiopharmaceuticals in aqueous solution caused by radiation and free radicals generated by radiolysis of water. Comparison of radiolabelling and quantification of radiochemical purity (RCP) between different high-performance liquid chromatography systems (HPLC) and between laboratories is not standardised. Moreover, since there are no criteria or guidelines to qualify HPLC-quality controls for radiopharmaceuticals, there is an overview given of reproducible parameters for comparison of RCP between different HPLC-systems and laboratories.

r.deblois@erasmusmc.nl 



Dr. N.A. Jager

10 december 2014
Rijksuniversiteit Groningen

Promotor:
Prof. dr. C.J. Zeebregts

Co-promotores:
Dr. M. Bijl
Dr. H.H. Boersma
Dr. J. Westra

Novel visualisation techniques toward identification of atherosclerotic patients at risk

Introduction

Atherosclerosis is an inflammatory disease of the vessel wall. The pathogenesis of atherosclerosis is, among others, associated with auto-immune inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). Atherosclerosis is a chronic process that leads to the formation of atherosclerotic plaques. These plaques may become vulnerable and rupture, which is directly related to cardiovascular diseases (CVD) such as myocardial infarction or ischaemic stroke. The development of an atherosclerotic plaque starts with an increased permeability of the endothelium. Subsequently, retention and accumulation of low-density lipoprotein (LDL) in the vessel wall, followed by endothelial activation and chemokine secretion occurs. In response, monocytes are attracted and migrate into the vessel wall where they differentiate into macrophages. Characteristics of a vulnerable atherosclerotic plaque (i.e. one prone to rupture) are inflammation (often defined as extensive macrophage accumulation), elevation of matrix metalloproteinases (MMPs), a thin fibrous cap with a large

lipid core, superficial erosion and platelet aggregation or fibrin deposition, a fissured plaque cap and severe luminal stenosis. Potentially, macrophages can be used to visualise inflammatory responses in atherosclerosis.

Markers for early atherosclerosis

Endothelial progenitor cells

As stated, the development of an atherosclerotic plaque starts with changes in permeability of the endothelium. This results in the up-regulation of several membrane proteins, which are considered as endothelial activation markers. In addition, endothelial dysfunction occurs, and this might be regarded as a first sign of the atherosclerotic process. To stop this process, recovery is required. Endothelial progenitor cells (EPCs) appear to be important in endothelial repair. EPCs can repair or form new blood vessels through two different mechanisms: by endothelial sprouting from a pre-existing capillary network (angiogenesis) or by vasculogenesis, which refers to blood vessel formation from EPCs differentiating in situ. Therefore, number and functionality of circulating EPCs

may be an important factor contributing to the recovery in the atherogenic process. Two methods (flow cytometry and culture) to measure EPCs are used to study EPC counts in RA patients with newly onset disease (diagnosis \leq 1.5 year) compared to healthy sex and age matched controls. RA patients had significantly lower endothelial repair cells. Furthermore, EPCs were inversely related to RA disease activity, which might suggest EPC shortage in peripheral blood is related to the accelerated development of atherosclerosis in RA patients with higher disease activity.

Endothelial activation markers

Endothelial cell activation through inflammatory vessel wall damage might be another reason for the increased prevalence of CVD due to atherosclerosis observed in RA patients, as well as in other autoimmune diseases. Endothelial cell activation is represented by the production of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the release of angiopoietin-2 (ANGP-2), which antagonises binding of angiopoietin-1 (ANGP-1) to the Tie-2 receptor. It is shown that VEGF serum levels are increased in RA patients. Furthermore, EPC numbers were inversely correlated to ANGP-2 levels. Endothelial cell activation sensitises the endothelial cells to up-regulate and release adhesion molecules, such as soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), thrombomodulin (TM or CD141) and von Willebrand factor (vWF). Endothelial activation markers, advanced glycation end products (AGEs) and SAE were measured in RA patients early in the course of their disease, and subsequently after one year. Measurements were related to disease activity at both time points. Endothelial dysfunction was present in newly diagnosed RA patients independently of traditional risk factors, and was inversely correlated with disease activity. By reducing disease activity endothelial dysfunction improved, though not to normal values. We found sVCAM-1 and vWF to be increased in early RA patients compared to healthy controls in peripheral blood. Moreover, sVCAM-1 was inversely correlated to EPC counts, and sVCAM-1 had the strongest association with EPC count in multivariate analysis. This indicates that sVCAM-1 might be a good systemic marker for predicting cardiovascular risk in chronic inflammatory diseases.

Small arterial elasticity

Endothelial dysfunction results in increased 'stiffness' of the arterial wall. This can be measured using tonometry of the radial artery by pulse wave analysis (PWA), which is recalculated to small arterial elasticity (SAE). While SAE was decreased in RA patients versus healthy controls, we found SAE was inversely correlated with DAS-28. Of note, after one year disease activity was reduced and SAE significantly improved in RA patients. So by reducing disease activity in RA patients, endothelial dysfunction improves. SAE was inversely related to both methods of EPC measurement. This shows SAE might be a good marker for cardiovascular risk in patients with systemic disease during their disease.

Advanced glycation end products

Advanced glycation end products (AGEs) are stable structures accumulating on long-lived proteins, formed by non-enzymatic glycation and oxidative reactions. By interaction with their major receptor (RAGE), AGEs have been shown *in vitro* to promote inflammatory mechanisms leading to atherosclerotic plaque formation and vulnerability. AGEs accumulate in tissues with slow turnover such as the vessel wall, cartilage and skin, and can be measured by evaluating skin autofluorescence (skin AF). AGEs were shown to be significantly increased in RA patients versus healthy controls. In healthy controls without cardiovascular diseases, but with a wide range of Framingham risk scores (10-year risk for coronary heart disease (i.e. myocardial infarction or death from coronary heart disease)), a relation with skin AF and traditional risk factors for atherosclerosis (age, obesity, BMI, presence of DM and plasma glucose levels) was found. Also, skin AF was positively associated with plasma levels of matrix metalloproteinases (MMP)-3, 9, tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 and hsCRP, Framingham risk score, plaque score and IMT in subjects without cardiovascular disease. As such, AGEs measured by skin AF might be useful for use as clinical biomarker for subclinical atherosclerosis in risk groups such as diabetes mellitus (DM) or patients with autoimmune inflammatory disease.

Imaging of atherosclerosis

Identification of the vulnerable plaque is a major challenge in cardiovascular medicine, as conventional imaging technologies such as B-mode duplex ultrasound, CT angiography scanning and magnetic resonance imaging (MRI) used in the clinic, offer minimal information about the underlying biology and potential risk for rupture. So, the conventional diagnostic imaging methods do not provide information about plaque vulnerability (presence of lipid pools and necrotic core with an overlying thin fibrous cap, increased macrophage activity and plaque progression), but only anatomical features, like the stenosis degree within an artery. In addition, characteristics of a vulnerable plaque are observed within plaques that are modest in terms of angiographic stenosis severity. Molecular imaging has the potential to visualise functional biological processes and, as such, plaque vulnerability. Until now, lipid accumulation, apoptosis and calcification, angiogenesis, thrombosis, proteolysis and inflammation have been targets for innovative imaging techniques. Targets that may be most useful for clinical imaging applications are inflammatory cells or their products. Imaging inflammation using the folate receptor- β (FR- β ; a 38-kDa glycosylphosphatidylinositol-anchored protein that binds with high affinity to vitamin folic acid) is a very promising tool to identify vulnerable plaques in early diagnosis of vascular diseases in association with systemic diseases, as FR- β is selectively expressed on activated macrophages due to an increase in DNA syntheses of various proteins. Three isoforms of folate receptor have been identified; an

alpha (FR- α), beta (FR- β) and gamma isoform (FR- γ). FR- α is overexpressed on tumour cells in specific types of cancer, while FR- γ is a secreted protein from haematopoietic cells. To investigate the usefulness of different imaging modalities, these were tested *ex-vivo* in atherosclerotic plaques, obtained from patients undergoing endarterectomy, and validated for specificity with immunohistochemical staining and real-time polymerase chain reaction (PCR). *Ex vivo* optical imaging of FR- β with an optical fluorescent contrast agent (FITc) in atherosclerotic plaques from the carotid artery was described. Compared to areas with low folate-FITc uptake, areas of high folate-FITc uptake within human atherosclerotic plaques had an increased number of activated macrophages and higher areas of hypoxia, as shown by higher expression of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α . These characteristics of vulnerability imply that molecular imaging of FR- β through folate conjugates might be a good indicator for plaque vulnerability in future non-invasive imaging studies. MMPs are produced by activated macrophages and play a role in destabilising the atherosclerotic plaque. We found MMP-9 as the most dominant MMP-subtype present in atherosclerotic plaques. It was demonstrated that MMP-9 produced by M2 rather than M1 macrophages. See the next paragraph for an explanation on the M1 and M2 macrophage subtype concept, respectively.

MMPs were targeted with a MMP-sensitive probe (MMPsense) and visualised by fluorescence imaging. MMPsense is activated by MMP -2, -3, -9 and -13. It is optically silent in its inactivated state and becomes highly fluorescent following protease-mediated activation. MMPsense can therefore be used to detect MMP-9 in plaques and might be a good marker to investigate plaque instability in the clinical setting. However, in the *in vivo* situation, penetration depth of fluorescence imaging is limited. Therefore, the use of radiolabelled folate (^{99m}Tc -folate) could be of more clinical value.

Macrophage plasticity

In human atherosclerotic lesions, a heterogeneous population of macrophages exists; a classically activated macrophage type (M1) as well as an alternatively activated macrophage population (M2). The M1 macrophage is thought to have pro-inflammatory properties, promotes lesion development, and is driven by lipopolysaccharide (LPS) and interferon gamma (IFN- γ). M2 macrophages however, were demonstrated to exert anti-inflammatory and immune regulatory properties. Upon cytokine stimulation they modify the development of atherosclerotic plaques. The M2 macrophage population can be divided in M2a, M2b and M2c subtypes, depending on the cytokine environment (IL-4, immune complexes and IL-10 respectively). As the function of M2a macrophages is type II inflammation (wound-healing or tissue-repair functions), and of type M2c matrix deposition and tissue remodelling, the type of macrophage present might be most important in atherosclerosis. However, the situation *in vivo* is thought

to be rather more complex than the typically described M1 and M2 macrophages distribution. That is, not only cytokine environment, but also other factors could play a major role. In this thesis, the use of ^{99m}Tc -folate to discriminate between an M1-like and M2-like macrophage phenotype within an atherosclerotic carotid plaque is described. We found more M2-like macrophages in areas of high ^{99m}Tc -folate accumulation, compared to areas with low accumulation of the folate probe, suggesting that FR- β is expressed at a higher level on M2 macrophages. Macrophages were differentiated and polarised *in vitro* into M1, M2a and M2c macrophages to investigate expression of MMPs and FR- β mRNA in these subtypes, as well as in smooth muscle cells (SMCs). These experiments showed M2 macrophages had higher expression of MMP-9, CD163 and FR- β while MMP-2 as well as CD86 were higher expressed in M1 macrophages and SMCs.

Conclusion

The prevalence of CVD due to atherosclerosis is increased in RA patients, as well as in other autoimmune-immune inflammatory diseases. The pathogenesis of systemic autoimmune diseases and atherosclerosis underlying CVD are very alike but complex. We examined markers for different stages of the accelerated atherosclerotic process occurring in autoimmune mediated patients. Also, we found the impact of traditional (such as BMI, smoking) and non-traditional (disease activity) risk factors both play a role in the development of atherosclerosis. Systemic markers for early atherosclerosis were assessed, and compared to conventional measurements for atherosclerosis such as IMT. EPC count might be a promising systemic marker for subclinical atherosclerosis, as EPC count is inversely related to disease activity, which in turn seems to be related to accelerated atherosclerosis in early RA patients. However, a universal protocol for measuring EPC counts in peripheral blood is still lacking. Therefore, EPC measurement combined with sVCAM-1 and non-invasive measurements of AGEs and SAE gives a better overview of the cardiovascular status of patients at risk for atherosclerosis. Furthermore, measurement of AGEs and SAE is simple and application in a clinical setting can easily be done. New and existing imaging techniques were used to examine probes that make inflammation within a carotid plaque visible. The ultimate goal was discrimination between vulnerable, risk-full atherosclerotic plaques that could cause symptoms, and the more stable ones. Compared with areas with low folate uptake, areas of high folate uptake within human atherosclerotic plaques had an increased number of activated macrophages. Several techniques (flow cytometry, immunofluorescence staining) showed FR- β was overexpressed on M2 macrophages. Although both FR- β imaging and MMP-imaging showed that activated macrophages were targeted, more research is needed to discriminate which mechanisms play a role in the process of a plaque becoming vulnerable, to select for patients eligible for treatment from those with a low risk. However, while using SPECT ^{99m}Tc -folate imaging

as a marker for M2-like macrophages in atherosclerosis, we demonstrated that this tracer is a promising tool for plaque vulnerability and therefore could potentially be used in the diagnostic process.

Measuring MMPs in serum or using fluorescence or radiolabelled imaging for plaques could be promising as well, since MMPs are directly involved in degradation of strength-giving collagens and other structural proteins of the arterial extracellular matrix. Overproduction of MMPs by macrophages could therefore promote atherosclerotic plaque rupture. Of the MMPs studied by us, MMP-9 was detected at the highest level using RT-PCR within an atherosclerotic carotid plaque. Moreover, MMP-9 can be detected using fluorescence (MMPsense), high-resolution deep-tissue multispectral optoacoustic tomography (MSOT) technology, or using radiolabelled probes. More research is needed to demonstrate which MMPs are most important in the process of a plaque becoming vulnerable and their expression among macrophage phenotypes.

Future perspectives

Tracers targeting factors contributing to plaque vulnerability such as inflammation and proteolysis will help to get a clear view of atherosclerotic disease *in vivo* in the near future. As a result, this accelerates the individualisation of the diagnostic process. Ultimately, this will avoid plaque rupture leading to a decrease of acute coronary events and decreased mortality. However, obstacles with tracer specificity and sensitivity of imaging technologies have to be overcome. Firstly, more specific probes targeting distinct cellular processes have to be found. Secondly, the detection technologies have to become more sensitive. MRI and computed tomography (CT) have a good spatial resolution, but a low sensitivity. Optical techniques, such as bioluminescence or fluorescence imaging, have restricted tissue penetration depth, presenting challenges to image deep arteries in large animals and humans. Positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) stand out because of their high sensitivity for small amounts of probe mass, but these modalities have relatively limited spatial resolution. Imaging via the intravascular route may have the potential to further improve these imaging technologies. In that manner, the cardiovascular imaging may benefit from cancer research, where implication of biomarkers in daily patient care seems feasible. Experimental investigations have used these techniques in conjunction with a variety of molecular-targeted compounds, but few have made their way into the clinic. Also, testing of toxicity and pharmacokinetics still needs to be performed for most of the tracers. Access to a cyclotron and radiopharmacy facilities for production of some of the above

named molecular probes is needed. While often available in specialised centres, the infrastructure for advanced imaging may limit wide-spread implementation. Although costs of new imaging technologies are quite high, these may be modest compared to the general healthcare costs to treat patients with vascular complications. Fluorescence imaging using a folate-FITC optical contrast agent probe can visualise the distribution of activated macrophages and is therefore a promising marker of inflammation and vulnerability of human atherosclerotic plaques. Folate has already been used in humans to identify tumour processes, because several solid tumours express FR- α . However, current applications for non-invasive optical imaging of fluorescent signals within a human carotid artery are limited by the use of fluorophores with emission wavelengths within the range of 450–600 nm such as FITC, leading to a limited penetration depth. Therefore, sophisticated imaging devices such as multispectral optoacoustic tomography for imaging of near-infrared fluorophores (e.g., IRDye-CW800) conjugated to folate might solve this problem for future clinical applications. Another promising tool would be targeting the mannose receptor (expressed by M2-like macrophages) by 2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-mannose (^{18}F -FDM) imaging. Also the tracer MTHPT ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$) therefore is an option, since MTHPT has the advantage over other tracers for this purpose as it shows a higher selectivity towards macrophages. MTHPT is a ligand for mannose receptor (MR), but has shown – unlike other tracers – no (or very low) affinity for glucose transporter proteins (GLUTs). Next to imaging, measuring systemic markers would be beneficial to the diagnostic process in patients at risk for (sub)clinical atherosclerosis. As the most promising markers named in the conclusion (EPC measurement combined with sVCAM-1 and non-invasive measurement of AGEs and SAE) all have their advantages and disadvantages, longitudinal studies combining different markers would be recommended. Since EPC count is inversely related to disease activity, one hypothesis could be that endothelial activation, dysfunction and accelerated atherosclerosis occur more during episodes of active disease in RA patients. However, more studies are needed to further unravel the pathogenic mechanism behind this shared pathology and to find the biomarker which best reflects the atherosclerotic risk in autoimmune-inflammatory disease patients.

Taken together, measuring systemic markers (early disease stage) and imaging subclinical atherosclerosis (later stage) may improve risk stratification for the development of CVD. As such, improving current prediction models and developing targets for specific therapeutic interventions for autoimmune-inflammatory disease patients becomes a possibility.

nynkejager@gmail.com 

**Dr. V.R. Bollineni**

14 January 2015
University Medical Center
Groningen

Promotores:
Prof. dr. J.A. Langendijk
Prof. dr. J. Pruim

Co-promotor:
Dr. R.J.H.M. Steenbakkers

PET-based analysis of tumour glucose metabolism and tumour hypoxia before and during anti-neoplastic treatment

Introduction

Positron emission tomography (PET) can be used to adjust the radiation treatment plan by monitoring tumour biological characteristics, such as glucose metabolism and hypoxia. This information may guide radiation oncologists to deliver higher doses of radiation to tumour subvolumes, e.g., by depicting metabolically active and/or hypoxic tumour cells, which are more radioresistant. Such strategies may be more suitable to improve the therapeutic ratio, i.e., improving tumour control without enhancing radiation-induced side effects, than escalating the dose to the entire tumour bed. Tumour hypoxia is an important contributor to radioresistance, which has been demonstrated in several tumour types including head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and non-small-cell lung cancer (NSCLC). Tumour hypoxia results from an imbalance between oxygen supply and consumption due to an abnormal structure and function of the microvessels supplying the tumour. When radiation is absorbed in biological material, free oxygen radicals are formed, which are highly reactive molecules that initiate a chain of events resulting in DNA damage. In a hypoxic state, oxygen radicals are less likely to arise. Consequently, a higher radiation dose is needed to achieve the same tumour control rate in hypoxic tumours.

The gold standard in assessing tumour hypoxia is the Eppendorf electrode method. This approach has been used to group patients based on their median pO₂ values. However, this method is invasive, and can only be applied for well accessible superficial tumours. These limitations made clinicians concentrate on non-invasive techniques such as fluoroazomycin arabinoside (FAZA)-PET imaging with specific hypoxic tracers which allows measuring multiple sites of tumours simultaneously.

It is clear that tumour hypoxia is a major risk factor for failure after radiotherapy or chemoradiation due to increased radioresistance of hypoxic tumour cells. Precise delivery of higher radiation doses per fraction to the hypoxic sub volumes

during the entire course of treatment may be a strategy to improve the therapeutic ratio by increasing local tumour control without inducing excess radiation-induced side effects. Therefore, we focused on a number of methodological issues related to the development of hypoxia guided radiation dose escalation strategies in HNSCC and NSCLC.

Radiotherapy techniques to achieve dose-escalation

The goal of radiation treatment planning is to specify the number of beams and the settings that together determine the way in which the beams are delivered to the target volume. This may result in a higher probability of a successful curative treatment with minimal radiation induced side effects. Three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) allows directing beams at multiple angles, with each beam shaped at its corresponding target projection. This type of treatment enables more conformal dose distribution to target volume compared to 2D planning.

Intensity modulated radiation therapy (IMRT) has certain advantages over 3DCRT, namely, varying fluence over the cross-section of each beam. In IMRT, the modulation of the fluence within each field can yield a dose distribution that conforms closer to the target than when only uniform beam fluences are used. This allows delivering lower doses to organs at risk (OAR), compared to when 3DCRT is used. Recently, Madani et al. evaluated adaptive IMRT planning in head and neck cancer patients based on 'dose painting by numbers' (DPBN) according to FDG-PET voxels. They reported that the median total dose of 85.9 Gy is feasible in a total of 32 fractions. Although treatment options have expanded, the locoregional recurrence rate is still relatively high, and a five-year overall survival rate is below 50%. Therefore, new treatment techniques are needed to improve outcomes for this patient group.

The simultaneous integrated boost (SIB) method attempts to integrate the information obtained from fractionation studies

into the standard model of differential doses for IMRT delivery. SIB method can still deliver treatment on a daily basis but delivers higher fractions (> 2.0 Gy per fraction/day) to GTV. This accelerated delivery of higher radiation doses can address tumour hypoxia and proliferation, delivering a given dose in a shorter period of time. The advantage of SIB-IMRT consists in a better target conformity, less dose to critical structures and the option for dose escalation in the GTV. However, there is limited experience in normal tissue tolerance following SIB-IMRT in head and neck cancer; to date there is no universally agreed standard of dosage.

Currently, stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) is considered as a treatment option for patients with medically inoperable early-stage non-small-cell lung cancer. SABR can be applied to deliver higher radiation doses to tumours with greater precision when compared with conventional techniques. SABR also offers the capability to deliver fractionated radiosurgical treatment plans for bigger lesions, decreasing the radiation of adjacent healthy tissues to potentially minimise the rate of complications. Recent data from stage I and II NSCLC, from prospective single institutional trials, indicate that local tumour control rates > 88% can be achieved using SBRT. However, distant metastases constitute the predominant failure pattern following SABR, a finding similar to that seen after surgery. These outcomes suggest that higher dose may not necessarily lead to higher locoregional tumour control or overall survival. There have been several dose escalation studies of SBRT for lung cancer. In all such studies, SABR was found to be safe and feasible, except in patients with prior thoracic radiation.

Another technique, intensity modulated proton therapy (IMPT), has a potential to overcome 3DCRT, SIB, SABR, IMRT shortcomings. Firstly, proton beam shows a significant increase in dose deposition at the end of the proton range. The region of an increased dose is called the Bragg peak. Beyond the Bragg peak, dose deposition is negligible, which enables to spare healthy tissues surrounding the tumour. This approach will optimise local tumour control by introducing heterogeneous dose delivery, where the most active parts of the tumour receive higher dosage, unlike with conventional homogeneous approach.

Challenges of dose escalation of hypoxia volumes

Tumour hypoxia can be heterogeneous. First, the amount of hypoxia present in tumours remarkably differs from patient to patient. In addition, the intratumoral distribution of hypoxia may also depend on histologic tumour type. Second, the severity of hypoxia in tumour cells depends on the increased diffusion distance between tumour and blood supply. Third, the distribution of oxygen status is variable, some parts of a tumour exhibiting higher levels of hypoxia than others due to differences in dynamic blood flow as a result of periodic episodes of opening and closing of blood vessels. Finally,

the tumour cells that are hypoxic today may or may not be hypoxic at subsequent time points due to a changing tumour microenvironment and/or to treatment itself.

However, given that data suggesting changes in tumour hypoxia may vary during the course of treatment, it is essential to distinguish geographically stable and dynamic hypoxia during therapy, because the choice of a dose escalation strategy to hypoxic areas will strongly depend on the dynamics of tumour hypoxia during the course of radiation.

The traditional maximum intensity uptake measures (SUVmax, T/Bgmax or T/Blmax) did not reflect the true changes in the activity of the whole tumour. They are characteristics of the single voxel with the least oxygenation status within the gross tumour volume (GTV). However, it is unlikely that single hypoxic voxel measurements within the GTV reflect the oxygenation status of the entire tumour volume. Therefore, voxel-by-voxel analysis, which provides detailed information about the hypoxic distribution across the entire tumour, should be used rather than a single voxel.

The concept of voxel-based analysis can be used for voxel-wise dose prescription and dose escalation related to the PET tracer uptake. Very recently, researchers suggested that the DPBN is feasible according to the PET tracer voxel uptake in head and neck cancer patients using FMISO-PET images. The DPBN strategy aims for a linear relationship between the dose prescription to a voxel and the underlying SUV value. In this way, the whole GTV of the primary tumour is considered. Very recently, Dieter et al. evaluated the feasibility of using deformable image registration in adaptive DPBN in head and neck cancer patients. The median prescription dose to the dose painted target was 70.2 Gy (fractions 1-30) and to elective neck was 40 Gy (fractions 1-20). The authors concluded that adaptive DPBN using currently available tools is feasible.

Conclusions

In conclusion, PET/CT imaging of tumour hypoxia is feasible in HNSCC and NSCLC cancer patients. FAZA-PET imaging allows detecting heterogeneous distributions of hypoxic subvolumes even within a homogeneous FDG background. Therefore, FAZA, when added to FDG, provides good information on tumour hypoxia and its heterogeneity. This can help in developing tools for guiding individualised treatment of advanced NSCLC and HNSCC. It may also serve as a more reliable basis for integration of FAZA-PET/CT information into the radiotherapy treatment planning for hypoxia-directed dose escalation strategies. Additional studies are needed on the spatio-temporal dynamics of tumour hypoxia to stratify patients who may benefit from hypoxia based radiotherapy treatment planning.

bollinenivr@yahoo.com





Dr. C.H.J. Muselaers

22 mei 2015
Radboud Universiteit
Nijmegen

Promotores:
Prof. dr. P.F.A. Mulders
Prof. dr. O.C. Boerman
Prof. dr. W.J.G. Oyen

Co-promotor:
Dr. E. Oosterwijk

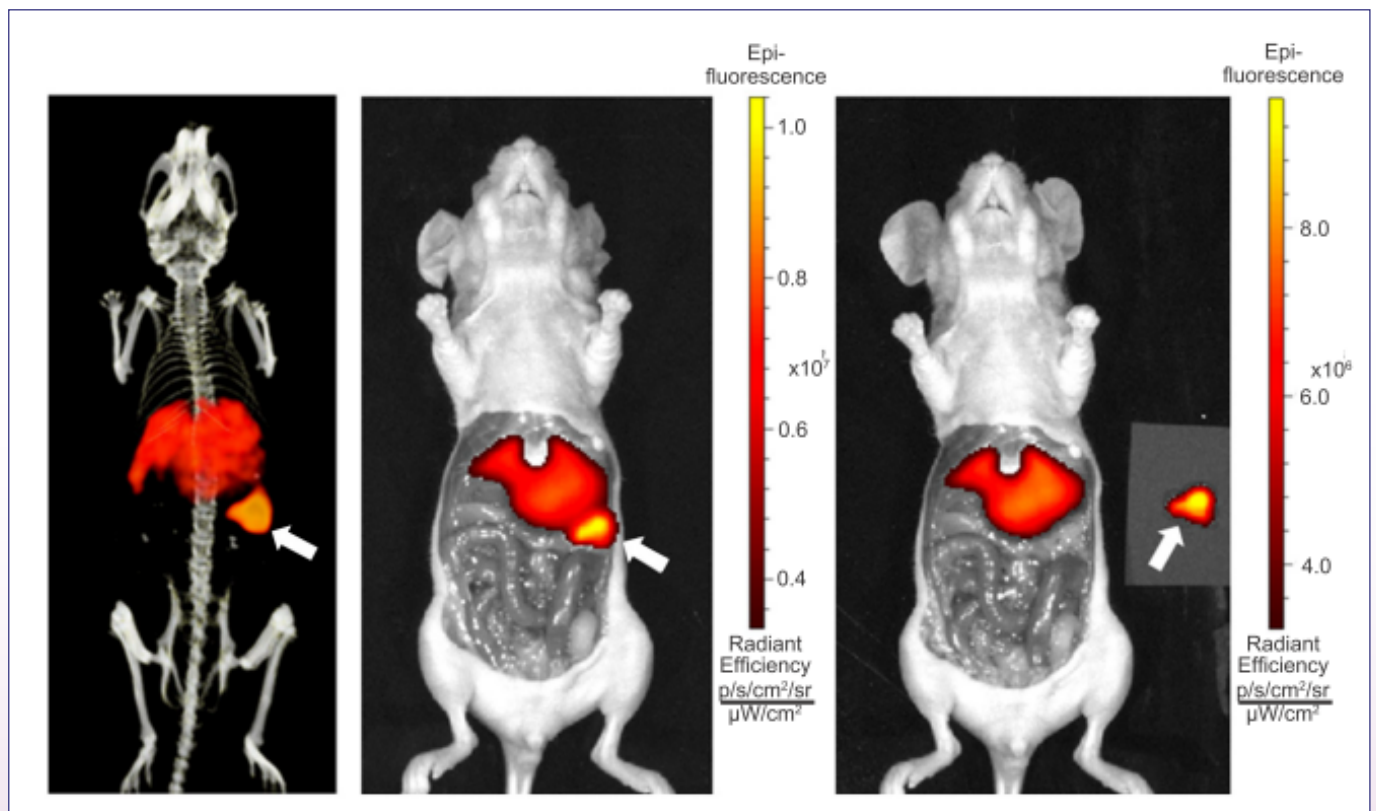
Targeting renal cell carcinoma with radiolabelled antibodies

Hoewel het niercelcarcinoom de afgelopen decennia door toegenomen gebruik van conventionele beeldvormende technieken zoals echografie, CT en MRI vaker in een vroeg stadium gevonden wordt, kan deze beeldvorming vaak geen onderscheid maken tussen goedaardige en kwaadaardige tumoren. De zoektocht naar technieken die beter in staat zijn om onderscheid te maken tussen goedaardige en kwaadaardige tumoren, hebben geleid tot nieuwe beeldvormende technieken die gebruik maken van ziektespecifieke eigenschappen. Midden jaren '80 werd het monoklonaal antilichaam girentuximab gevonden dat zeer

specifiek gericht was tegen Carbonic Anhydrase IX, een antigeen dat in zeer hoge mate tot expressie wordt gebracht bij het heldercellig niercelcarcinoom.

Niet-invasieve detectie van het niercelcarcinoom

In het eerste deel van dit proefschrift wordt het gebruik beschreven van ¹¹¹In-girentuximab als diagnostisch hulpmiddel bij patiënten met een primaire niertumor of gedurende de follow-up bij patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom in de voorgeschiedenis. Met behulp van deze tracer kunnen niertumoren en uitzaaiingen van het heldercellig



Preoperatieve SPECT/CT (links) en NIR imaging (midden) van een muis met intraperitoneale tumordepositie. Na resectie werd er geen tumor residu gedetecteerd (rechts).

niercelcarcinoom op een niet-invasieve manier in beeld worden gebracht.

Image-guided surgery

Omdat de peroperatieve detectie van niertumoren en daarmee de chirurgische behandeling van het niercelcarcinoom verbeterd zou kunnen worden met behulp van fluorescentie technieken, werden een aantal preklinische experimenten uitgevoerd waarbij ^{111}In -girentuximab tevens met IRDye800CW werd geconjugeerd. Na de ontwikkeling en optimalisatie van deze tracer konden tumoren met zowel SPECT als optical imaging gedetecteerd worden. Ook kon met optical imaging beoordeeld worden of de resectie radicaal was. Deze studies vormen de basis voor een klinische studie met ^{111}In -girentuximab-IRDye800CW die op korte termijn zal starten in het Radboudumc, waarbij getracht zal worden om niertumoren zowel pre- als peroperatief in beeld te brengen.

Radioimmunotherapie met girentuximab

De laatste pijler van het proefschrift is gericht op de systemische behandeling voor het gemetastaseerd

niercelcarcinoom. Ondanks het feit dat er de afgelopen jaren goede resultaten zijn geboekt met angiogeneseremmers, is deze behandeling chronisch en helaas niet zonder bijwerkingen. Het effect van een behandeling met ^{177}Lu -girentuximab werd onderzocht bij patiënten met progressief, gemetastaseerd niercelcarcinoom. Bij het merendeel van de patiënten resulteerde de behandeling met ^{177}Lu -girentuximab in stabilisatie van eerder progressieve ziekte, al leidde de behandeling veelal ook tot passagère beenmergtoxiciteit. Met de veelbelovende resultaten van ^{177}Lu -girentuximab radioimmunotherapie rijst de vraag hoe deze therapie het best ingezet zou kunnen worden. In een tweede klinische studie werd namelijk gevonden dat de opname van girentuximab nadelig beïnvloed wordt door gelijktijdige behandeling met angiogeneseremmers. Toekomstige combinaties van radioimmunotherapie en behandeling met angiogeneseremmers dienen dan ook zorgvuldig gekozen te worden.

stijn.muselaers@radboudumc.nl 



Dr. W. Woliner-van der Weg

27 mei 2015
Universiteit Twente,
Enschede

Promotores:
Prof. dr. C.H. Slump
Prof. dr. M. Gotthardt

Co-promotor:
Dr. E.P. Visser

Clinical application of quantitative SPECT in patient specific dosimetry and beta cell quantification

This thesis demonstrates how, despite different challenges, quantitative analysis of SPECT images facilitates in answering specific clinical questions that cannot (yet) be answered by another method.

First, different technical and practical challenges are discussed. Currently, most technical challenges can be counteracted by using advanced reconstruction protocols enabling attenuation, scatter and collimator correction.

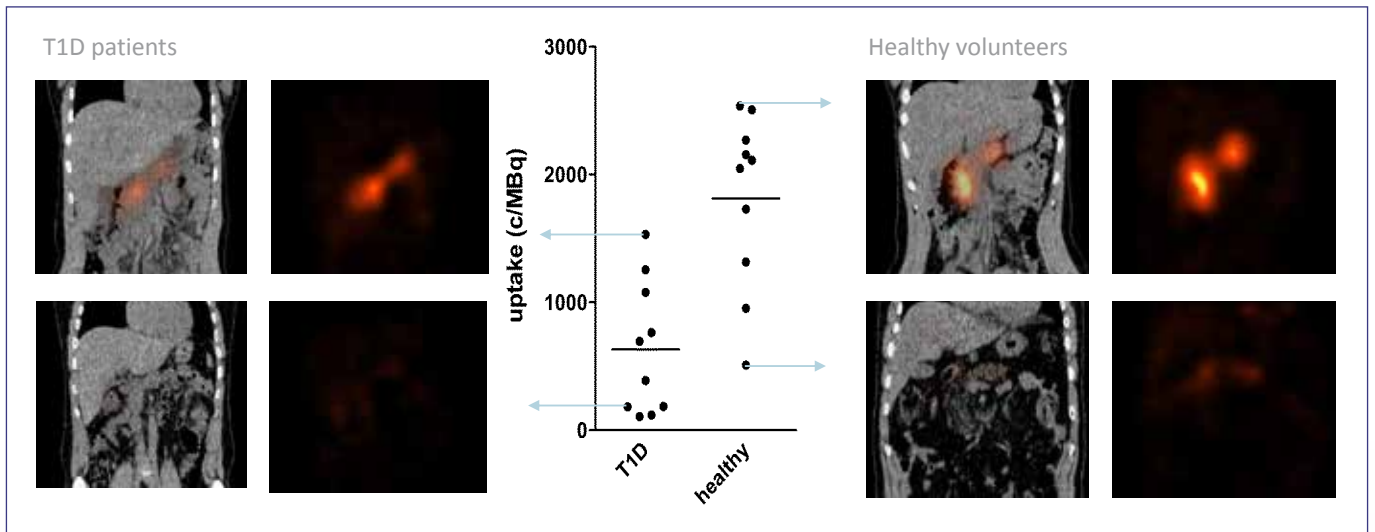
Awareness of all factors that could influence quantification, and their influence on the conclusions drawn from the investigation, is required for reliable clinical use of quantitative SPECT. Second, blood-based, planar scintigraphy-based and a SPECT-based method for calculation of bone marrow radiation doses after pre-targeting radio-immunotherapy were used. Results were compared to the bone marrow toxicity in order to select a method for prediction of bone marrow toxicity. This showed that the SPECT-based dosimetry was most predictive

for bone marrow toxicity. Quantitative analysis of SPECT images was also applied for characterisation of the amount of pancreatic beta cells. Beta cells are the insulin producing cells in the pancreas and play a key role in diabetes. To facilitate future research on the pathophysiology and treatment of diabetes, radiolabelled exendin was developed. Exendin specifically targets the glucagon-like-1 (GLP-1) receptor, expressed on beta cells, and the radiolabel can be visualised with a SPECT camera. Therefore this could be used for *in vivo* beta cell quantification. This strategy was applied in preclinical studies and in a clinical study with ten type 1 diabetes patients and in ten healthy controls. From these studies we concluded that from a biological perspective the uptake can be used as a measure for the beta cell mass. Also, we demonstrated that uptake in the healthy individuals and patients with diabetes is in line with the expected variation in beta cell mass, and the expected differences between these groups. The large spread within the groups leads to overlap in the uptake between both groups (see figure), which could well be explained by

the presence of dysfunctional, but still GLP-1 expressing, beta cells in the diabetes patients. The figure shows examples of images of healthy volunteers and diabetes patients, together with a graph summarising the uptake in both groups. To optimise SPECT acquisition and reconstruction protocols, a 3D-printed phantom was developed for mimicking the human images. This anthropomorphic phantom revealed to be very useful for protocol optimisation and clarification of what was seen on the images. Finally, different methods for dosimetry and quantification of radioactivity distribution were applied to calculate the radiation dose to the beta cells as a result of imaging with radiolabelled exendin. This showed that doses remain below the levels at which toxicity is expected.

Altogether, this work demonstrates that although we face numerous challenges in quantitative use of SPECT images, the applications are so valuable for answering different clinical questions, that it is worthwhile to tackle them.

wietske.woliner-vanderweg@radboudumc.nl



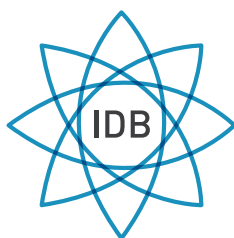
The graph shows the uptake of ¹¹¹In-exendin (counts per MBq) in the whole pancreata of the individual subjects 24 h post injection. On the left side coronal cross sections of the SPECT/CT and SPECT of the type 1 diabetes patients with the highest and lowest uptake. On the right side the images of the healthy volunteers with the highest and lowest uptake. The scaling of the SPECT images is identical in all images.

Nano-scan[®]

Human Serum Albumin nano sized colloid 500 µg

Kit for radiopharmaceutical Preparation

- Up to 5.5 GBq (150 mCi) of 99mTc per vial
- Particle size ≤ 80 nm (min. 95%)
- 8 hours stability post reconstitution
- 20 minutes incubation time
- 6 vials per kit



IDB Holland bv
From Atom to Image

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
The Netherlands

Tel.: +31(0)13 507 95 58
Fax: +31(0)13 507 99 12
E-mail: sales@idb-holland.com

www.idb-holland.com

Early monitoring of trastuzumab and pertuzumab therapy with ^{18}F -choline PET/CT in patients with advanced disease breast cancer

coördinatoren	participerende centra	patiëntenaantal
Drs. M.J. Roef ¹ Drs. M. Pauw ¹ Drs. D.E.A. Zanin ² Drs. M.R.J. ten Broek ³ Dr. W.V. Vogel ⁴ Drs. A.B. Donkers-van Rossum ¹ Drs. H.P.M. Verhees ¹	¹ Catharina ziekenhuis Eindhoven, Eindhoven ² Bronovo ziekenhuis, Den Haag, ³ Reinier de Graaf groep, Delft ⁴ NKI/AVL, Amsterdam	20

Rationale

Patiënten met een HER2/neu receptor positief, op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom worden behandeld met docetaxel, een onxyloiticum uit de taxoïdengroep, in combinatie met trastuzumab en pertuzumab, dit zijn monoklonale antilichamen tegen het humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) eiwit.

Respons op deze therapie wordt routinematig geëvalueerd middels conventionele anatomische beeldvorming (ceCT thorax/abdomen) twaalf weken na start van de therapie. Een deel van de patiënten zal geen significante respons op de ingestelde behandeling laten zien, hetgeen thans pas na twaalf weken kan worden vastgesteld. Ondertussen zijn deze non-responders onnodig lang blootgesteld aan middelen met potentieel levensbedreigende bijwerkingen, voornamelijk cardiotoxiciteit. Tevens kunnen aanpassingen aan de behandeling zoals intensivering of verandering van de therapie pas na twaalf weken worden gedaan.

Functionele beeldvorming kan metabole veranderingen detecteren voordat anatomische veranderingen zichtbaar zijn, de basis voor zogenaamde vroegmonitoring. Indien vroegmonitoring in de klinische praktijk toepasbaar blijkt, kan de behandeling mogelijk eerder en beter worden aangepast. Uiteindelijk is de hoop dat deze vorm van 'personalized medicine' zorgt voor betere behandelresultaten. Tevens kan op deze manier mogelijk het aantal dure en onnodige behandelingen worden gereduceerd.

Positron emissie tomografie (PET) met fluor-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) is niet geschikt voor vroegmonitoring (1). Een alternatief is mogelijk beeldvorming van het cholinemetabolisme (2,3). Choline is een essentieel

aminozuur dat nodig is voor de synthese van fosfolipiden in de celmembraan. Het cholinemetabolisme heeft anabole en katabole pathways. Normaal zijn deze pathways in balans, echter in snel delende tumorcellen is de anabole pathway dominant. Resultaat is een accumulatie van choline in maligne cellen. Labeling van dit choline met een positron emitting isotoop zoals koolstof-11 (^{11}C) of fluor-18 (^{18}F) maakt een visuele en kwantitatieve beoordeling mogelijk.

Studieopzet

Prospectieve multicentrische pilotstudie waarin patiënten met een Her2neu receptor positief op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom worden geïncludeerd.

Stadiëring, behandeling en opvolging van deze patiënten is conform de huidige richtlijnen (4).

Naast reguliere workup middels conventionele beeldvorming (echo oksel, CT thorax/abdomen) zal pre-therapeutisch een ^{18}F -methylcholine (^{18}F -FCH) PET/CT worden vervaardigd. Ongeveer drie weken na start therapie, voor de tweede gift docetaxel, wordt een tweede ^{18}F -FCH PET/CT gepland. De veranderingen in choline uptake in de primaire tumor, lymfekliermetastasen en metastasen op afstand zullen visueel worden beoordeeld en kwantitatief worden bepaald middels SUVmax en SUVpeak metingen in maximaal vijf targetlaesies. Responders zullen van non-responders worden onderscheiden aan de hand van conventionele RECIST criteria voor CT na twaalf weken behandeling. Voor beide groepen (responders en non-responders) zal de eventuele metabole vroegrespons worden geëvalueerd.

Primaire doelstelling

De doelstelling van deze pilotstudie is onderzoeken of het mogelijk is middels ^{18}F -FCH PET/CT te komen tot betrouwbare vroegmonitoring van de behandeling van patiënten met

een HER2/neu receptorpositief op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom.

Inclusiecriteria

- HER2/neu receptorpositief mammacarcinoom met nieuwe afstandsmetastasen, die voor het eerst behandeld zullen gaan worden met trastuzumab, docetaxel en facultatief ook in combinatie met pertuzumab, volgens bestaande kuurschema's die in alle deelnemende ziekenhuizen vergelijkbaar dienen te zijn;
- 18 jaar en ouder;
- wilsbekwaam.

Exclusiecriteria

- jonger dan 18 jaar;
- wilsonbekwaam;
- zwangere patiënten.


Huidige stand van zaken

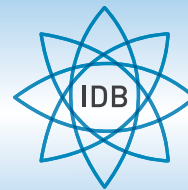
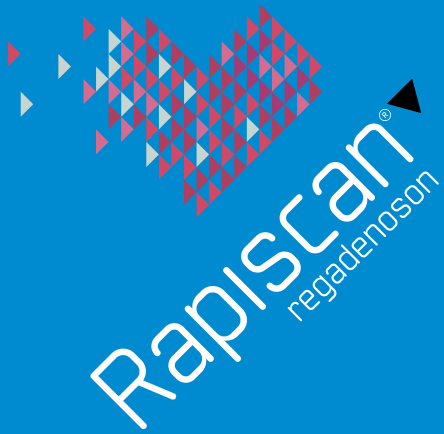
De studie bevindt zich ten tijde van het schrijven van dit stuk in de inclusiefase. Er zijn reeds twee patiënten geïnccludeerd. Bij vragen of voor het verwijzen van patiënten kunt u telefonisch contact opnemen met een van de hoofdonderzoekers (040-239 8600 afdeling nucleaire geneeskunde, Catharina Ziekenhuis Eindhoven) of via e-mail: mark.roef@catharinaziekenhuis.nl.

Tijdschema

-7d	t = 0	+3wk	+3wk à +18wk	>18+ wk
pretherapie ¹⁸ F-FCH PET/CT + conventionele beeldvorming		vroege therapiemonitoring ¹⁸ F-FCH PET/CT	conventionele beeldvorming week 12	conventionele beeldvorming
	start pertuzumab- trastuzumab- docetaxel chemo- immunotherapie kuur 1		chemo- immunotherapie kuur 2 t/m 6	continueren trastuzumab en pertuzumab

Referenties

1. Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, et al. Sequential ¹⁸F-FDG PET/CT for early prediction of complete pathological response in breast and axilla during neoadjuvant chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;1:32-40
2. Contractor KB, Kenny LM, Stebbing J, et al. [¹¹C]choline positron emission tomography in estrogen receptor-positive breast cancer. Clinical Cancer Research. 2009;17:5503-10
3. de Molina AR, B  n  ez-Coronel M, Gutiérrez R, et al. Choline kinase activation is a critical requirement for the proliferation of primary human mammary epithelial cells and breast tumor progression. Cancer Research. 2004;18:6732-9
4. Integraal Kankercentrum Nederland. Richtlijn mammacarcinoom versie 2.0. <http://www.oncoline.nl/mammacarcinoom> (10 januari 2015) 



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® ▼ (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, dipyridamole 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

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


Taken SOANG overgeheveld naar NVMBR

Het bestuur van de SOANG (Stichting Opleiding Assistenten Nucleaire Geneeskunde) heeft geconstateerd dat de werkzaamheden binnen de SOANG na de wijziging van de statuten in 2005 beperkt zijn. Het doel van de stichting is het op basis van een aanvraagprocedure afgeven van een SOANG diploma en het toetsen van diploma's die behaald zijn in het buitenland. Het aantal ontvangen aanvragen voor een SOANG diploma in de afgelopen tien jaar is twee. Eén aanvraag is niet in behandeling genomen wegens onvoldoende gegevens en één aanvraag is afgewezen. In dezelfde periode zijn er geen aanvragen binnengekomen voor erkenning van een buitenlands diploma.

Het bestuur van de SOANG is van mening dat het aantal aanvragen niet in verhouding staat tot de verplichtingen die statutair als stichting moeten worden uitgevoerd, en heeft in

overleg met de NVMBR en de NVNG besloten de stichting te ontbinden en de werkzaamheden aan een speciale commissie bij de NVMBR over te dragen. Zowel een MBB'er werkzaam in de Nucleaire Geneeskunde, als een vertegenwoordiger vanuit de opleidingen, en een Nucleaire Geneeskundige blijven betrokken bij de beoordelingsprocedure van de aanvragen.

Bij de wettelijke verankering van het beroep MBB'er in artikel 34 van de Wet BIG zal door de wijziging van de Algemene Maatregel van Bestuur het uitgeven van het SOANG diploma komen te vervallen en het erkennen van buitenlandse diploma's zal worden uitgevoerd door de Commissie Buitenlands Gediplomeerden van het ministerie VWS.

Voor vragen of informatie: info@nvmbnr.nl 



AIOS bowlingavond 26 juli 2015; winnaar van de avond was Stefan Pool, AIOS van het Erasmus MC

In het kader van teambuilding werd deze zomer een bowlingavond georganiseerd voor leden van de NVNG-juniorafdeling (alle AIOS en jonge klaren tot drie jaar na inschrijving in het medisch specialisten register). Door het enthousiasme van alle aanwezigen werd het een gezellige avond en willen we jaarlijks een vergelijkbare activiteit gaan organiseren.

Namens alle juniorleden bedanken wij het NVNG bestuur voor de ondersteuning. 

Congres van de Belgische Vereniging van Nucleaire Geneeskunde (BelNuc)

Maastricht, 9 en 10 mei 2015

Detection of bone marrow involvement in patients with de novo diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): ¹⁸F-FDG PET/CT vs bone marrow biopsy

Thielemans S¹, Dierickx D², Tousseyn T³, Gheysens O¹

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Hematology and ³Pathology, University Hospital Leuven, Belgium

Introduction

The detection of bone marrow infiltration (BMI) is of importance in the staging of lymphoma since it may have prognostic and therapeutic implications. Bone marrow biopsy (BMB) still serves as reference standard for BMI in PTLD but it is prone to sampling errors. Currently there are no data available on the diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT to detect BMI in PTLD patients. This study aims to assess the usefulness of ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of BMI and its concordance with BMB.

Materials and methods

We retrospectively reviewed all patients in our centre that were diagnosed with PTLD from July 2009 until December 2014. We selected patients with biopsy-proven de novo disease who had undergone a ¹⁸F-FDG PET/CT and BMB within a period of one month. We classified all patients into four groups according to the World Health Organisation (WHO) 2008 system. BMI was defined as positive BMB or bone lesions on ¹⁸F-FDG PET/CT that responded to therapy similar to other sites of lymphoma on follow-up ¹⁸F-FDG PET/CT scans. We categorised the pattern of skeletal FDG uptake as uni-, bi-, or multifocal. Diffuse homogeneous uptake was considered as negative for BMI.

Results

We included 26 patients in our study with a median age of 41 years and a median time between transplant and PTLD onset of 76 months. The most common transplanted organs were the lung (38%) and kidney (38%), others were the heart (12%), the liver (8%) and hematopoietic stem cell transplantation (4%). Six (23%) patients were considered to have BMI according to our criteria. Of these only one (17%) was positive on BMB and all six (100%) were positive on ¹⁸F-FDG PET/CT. The

largest subgroup being the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) consisted of 18 patients (70%) and analysis of this subgroup showed that 5 patients (28%) were positive on ¹⁸F-FDG PET/CT and no one on BMB. The sensitivity, specificity and accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT and BMB for the detection of BMI in de novo PTLD patients were 100%, 100%, 100%, 17%, 100% and 81% respectively.

Conclusions

¹⁸F-FDG PET/CT is more sensitive and accurate compared to BMB in the diagnosis of BMI in newly diagnosed PTLD and it may obviate the need of routine BMB in these patients.

Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2 positive breast cancer and to predict response to trastuzumab emtansine (T-DM1)

Gebhart G¹, Lamberts LE², Garcia C¹, Ameye L¹, Stroobants S⁵, Huizing M⁶, Aftimos P¹, Tol J⁴, Oyen WJG⁴, Wimana Z¹, Van Dongen G³, Hoekstra OS³, Schroder CP², Gaye J¹, Menke-van der Houven van Oordt CW⁶, Guiot T¹, Brouwers AH², Awada A¹, De Vries EGE², Flamen P¹

¹Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles, Belgium, ²University Medical Center Groningen, ³VU University Medical Center Amsterdam and ⁴Radboud University Medical Center Nijmegen, The Netherlands, ⁵Antwerp University Hospital, Belgium

Introduction

No biomarker, beyond HER2 status by immunohistochemistry (IHC) or in situ hybridisation (ISH), has been validated to predict treatment efficacy of T-DM1, a novel antibody-drug conjugate targeting HER2. Zephir is a multicentre study designed to explore the role of molecular imaging in identifying patients with HER2 positive mBC unlikely to benefit from T-DM1.

Methods

Sixty patients with HER2 positive BC (IHC 3+ or FISH ≥ 2.2) underwent a pre-treatment HER2 PET/CT (4 days after administration of 37 MBq zirconium-89-trastuzumab) and one 'early' FDG PET/CT before the second cycle

of treatment as well as baseline and post 3 cycles diagnostic CT and FDG PET/CTs. Central standardisation and validation of acquisition parameters were performed. HER2 PET/CT was considered negative if all or the major part of the metastatic tumour load showed no or minimal tracer uptake (\leq local background). FDG PET/CT response was classified as negative if all or the major part of metastatic tumour load showed no significant metabolic response. Negative and positive predictive values (NPV and PPV) of HER2 PET/CT, early FDG response, and their combination for the prediction of response to 3 cycles of T-DM1 were assessed. The correlation between time to treatment failure and baseline ^{89}Zr -trastuzumab, early FDG imaging results alone or combined were also explored.

Results

HER2 PET/CT was scored negative in 29% patients, reflecting substantial heterogeneity of receptor availability within patients considered as HER2 positive. As far as RECIST1.1 response, PPV/NPV of HER2 PET/CT and of early FDG were 72%/88% and 96%/83% respectively. The combination of the 2 molecular imaging techniques accurately predicted RECIST 1.1 response (PPV and NPV of 100% and 100%) but was also able to discriminate a group with a very short time to treatment failure (TTF) (2,8 months, 95% CI: 1,4-7,6) from a group with a more favourable outcome (TTF of 13.3 months, 95% CI: 9,5-20,8).

Conclusions

Pre-treatment imaging of HER2 receptor availability, combined with early metabolic response assessment after 1 cycle of T-DM1 appears very promising in selecting patients who will or will not benefit from this antibody drug conjugate and represents a new tool for clinical investigators interested in dissecting cancer molecular heterogeneity in advanced disease stages.

Diagnostic value of ^{68}Ga -PSMA PET/CT in patients with biochemical recurrence of prostate cancer

Goffin K¹, De Vos N¹, Vanbilloen H¹, Tosco L², Everaerts W², Joniau S², Serdons K¹, M. Deroose C¹, Van Poppel H², Van Laere K¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Urology, UZ Leuven, Leuven, Belgium

Background

Accurate localisation of recurrent prostate cancer (PCa) is crucial for adequate treatment planning in patients

with biochemical recurrence after initial treatment with curative intent. Recently, ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC has been developed as a ligand for PSMA (prostate specific membrane antigen), which is selectively expressed by PCa cells. The aim of this study was to investigate the detection rate of ^{68}Ga -PSMA PET/CT in patients with biochemical recurrence.

Methods

We performed a retrospective analysis in 64 patients who underwent a ^{68}Ga -PSMA PET/CT from November 2014 until March 2015 due to biochemical recurrence after initial curative treatment for PCa. The median PSA-level was 2.9 ng/ml (range 0.02-96.0 ng/ml). The detection rate was correlated to PSA-level and PSA-kinetics.

Results

47 patients (71%) showed at least one lesion suspect of recurrent PCa: 7 patients (15%) had local recurrent disease only, 23 patients (49%) had lymph node metastases only, 5 patients (11%) had bone metastases only, 4 patients (9%) had local recurrent disease and lymph node metastases, 6 patients (13%) had lymph node and bone metastases, 1 patient (2%) had local recurrent disease, lymph node and bone metastases and 1 patient (2%) had lymph node, bone and soft tissue (lung) metastases. PSA-level was significantly higher in patients with a positive ^{68}Ga -PSMA PET/CT (7.8 ± 17.5 ng/ml (mean \pm SD) vs. 2.5 ± 3.6 ng/ml, $p = 0.008$). The detection rate was 83%, 81%, 100% and 47% for PSA-levels of ≥ 5 , [2-5], [1-2] and <1 ng/ml, respectively. There was, on the one hand, a trend toward a shorter PSA doubling time in patients with a positive ^{68}Ga -PSMA PET/CT (6.7 ± 5.4 months vs. 13.8 ± 14.6 months, $p=0.08$). PSA velocity, on the other hand, was significantly higher in patients with a positive scan (23.6 ± 54.1 vs. 3.3 ± 6.8 ng/ml/year, $p=0.002$). The detection rate was 86%, 57% and 47% for a PSA velocity of ≥ 5 , [1-5] and <1 ng/ml/year, respectively.

Conclusions

Despite the small sample size, our data support the increasing evidence that ^{68}Ga -PSMA PET/CT is a very valuable diagnostic tool in the work-up of patients with biochemical recurrence of PCa after initial treatment with curative intent and that detection rates are correlated to PSA and PSA kinetics. Even at very low PSA levels (<1 ng/ml), the location of recurrent PCa can be detected in almost 50% of patients. ^{68}Ga -PSMA PET/CT therefore clearly outperforms choline PET/CT, the current gold standard technique in this setting, especially at low PSA-levels.

Brain ¹⁸F-FDG PET 'normal database': what's in a name? Comparing an in-house acquired normal database with commercially and freely available normal data

Waterschoot R¹, Dobbeleir A¹, D'Asseler Y¹, Troch M², Lahoutte T³, Goethals I¹

Departments of ¹Nuclear Medicine, Ghent University Hospital, ²Nuclear Medicine, AZ Sint-Lucas Ghent and ³Nuclear Medicine, University Hospital Brussels, Belgium

Background

Due to an increasing need for user-independent analysis of ¹⁸F-FDG brain PET, normal data is often included in both commercially and freely available imaging software, such as BRASS, MIM Neuro, NEUROSTAT and others. It is well known that diagnostic accuracy is influenced by image characteristics and quality of the normal data. This requires a good knowledge on how these images were acquired and how 'normality' of the subjects has been defined. Yet, due to confidentiality, such information is often not disclosed.

Aim

The aim of this study was to determine the variance in ¹⁸F-FDG uptake between several commercially and freely available normal databases and our in-house normal brain PET data.

Methods

Our in-house normal ¹⁸F-FDG brain PET data were acquired from 83 healthy subjects with a negative history for major medical diseases and a normal clinical neurological examination. Psychiatric disease was excluded by a structured psychiatric interview. T1- and T2-weighted MRI images were normal. Outlier detection was performed using a validated method in SPM and the leave-one-out procedure, resulting in the exclusion of three outliers. The remaining 80 subjects were analysed using 3 software packages: BRASS, NEUROSTAT and MIM Neuro. Regional Z-scores from BRASS and MIM Neuro were evaluated and correlated with age and sex. NEUROSTAT and MIM Neuro 3D-SSP images were visually compared.

Results

Regional Z-scores from BRASS and MIM Neuro showed an overestimation of FDG uptake in the frontal and temporal lobes in age groups up to 40 years old. Corresponding decreased cerebellar uptake is found in the same subjects. Occipital and temporal Z-scores show a vast overestimation in BRASS across all age

groups. Although Pearson's correlation coefficient shows a positive correlation between BRASS and MIM Neuro Z-score data, individual test results from corresponding regions varied wildly. Visual analysis of 3D-SSP NEUROSTAT and MIM Neuro images revealed larger and more significant areas of increased frontal uptake with the latter software for subjects until 34 years of age.

Conclusions

The comparison of ¹⁸F-FDG brain PET data of in-house carefully selected healthy individuals with commercially available normal data yields increased frontal and decreased cerebellar uptake in subjects under the age of 40. Other regions showed varying results, which cannot be explained without a broader knowledge of these databases. This emphasises the value of age-matched population-specific normal databases.

Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in small cell lung cancer: a retrospective study

Pieters C¹, Lannoy V², Hoton D³, Hanin FX¹

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Statistical Cancer Center Support and ³Anatomic Pathology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Background

SUV_{max} is a common metabolic parameter used as prognostic value in ¹⁸F-FDG PET/CT for several cancers in clinical routine. In small cell lung cancer (SCLC), we investigated the prognostic value of SUV, and more complex metabolic parameters such as total lesion glycolysis (TLG) and metabolic tumour volume (MTV) in comparison with several clinical parameters.

Methods

We retrospectively computed SUV_{max}, SUV_{mean}, TLG, and MTV in 71 consecutive patients with SCLC at initial ¹⁸F-FDG PET/CT imaging procedure performed in our institution between 2007 and 2014. These parameters were compared with clinical parameters (extended disease, ECOG performance status, weight loss, paraneoplastic syndrome, comorbidities, age, treatment delay, neuron-specific enolase [NSE] level, lactate dehydrogenase [LDH] level) for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in univariate and multivariate analysis. MTV and TLG were computed using thresholding segmentation with SUV values of 3 (TLG3 and MTV3) and 5 (TLG5 and MTV5).

Results

In univariate analysis, MTV3, TLG3, extended disease, ECOG status, weight loss, age, cardiovascular comorbidities, paraneoplastic syndrome, NSE, LDH, treatment delay were significant predictors of OS. In multivariate analysis, ECOG status ($p < 0.001$, HR 3.103, 95%CI [1.966-4.896]) and TLG3 ($p = 0.001$, HR 3.316, 95%CI [1.607-6.841]) were the only independent predictors of OS. For PFS, ECOG status, extended disease, paraneoplastic syndrome, NSE, treatment delay, and MTV3 were significant predictors in univariate analysis. Multivariate analysis showed that paraneoplastic syndrome ($p < 0.001$, HR 8.245, 95%CI [2.660-25.555]) and MTV3 ($p = 0.002$, HR 3.604, 95%CI [1.586-8.186]) were the only independent predictors of PFS.

Conclusion

TLG3 and MTV3 computed at initial ^{18}F -FDG PET/CT in addition to clinical parameters are independent predictors of OS and PFS in SCLC. Interestingly, SUV_{max} and SUV_{mean} , however used in daily routine, were not predictors of OS nor PFS.

Early metabolic response prediction using ^{18}F -FDG PET/CT during targeted therapy in metastatic colorectal cancer

Woff E¹, Garcia C¹, Hendlisz A², Guiot T¹, Ameye L³, Flamen P¹

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Medical Oncology and ³Data Center, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium

Background

The introduction of targeted drugs will have a significant impact on the approach to assess tumour response. These drugs often induce a rapid cytostatic effect associated with a less pronounced and slower volume-reducing effect, thereby impairing the correlation between tumour shrinkage and patient benefit. This is the basis for using metabolism-based response imaging.

Objectives

The aim of the study was to assess the predictive value of early metabolic response (mR) as measured by ^{18}F -FDG PET/CT after one cycle of sorafenib combined with chemotherapy (capecitabine) compared to the late mR observed at 6-8 weeks of therapy in mCRC patients.

Patients and methods

The study was performed in the framework of a wider prospective multicentre study on the use of early ^{18}F -FDG PET/CT response assessment for treatment outcome

prediction in metastatic colorectal cancer (mCRC). Ninety seven patients with unresectable mCRC were enrolled. In a predefined substudy, including 38 of these patients, a serial metabolic response evaluation was performed at 2 time points after treatment initiation: at week 3 (early mR) and at week 6-8 (late mR). A lesion-based response analysis was performed for all the target lesions identified on the baseline PET, defining a significant response as $\geq 15\%$ (for early mR) or $\geq 25\%$ (for late mR) decrease of FDG SUV_{max} . On a patient-basis, a patient was classified as metabolically responding when all target lesions consistently showed a significant mR.

Results

124 target lesions were identified in 38 patients on baseline ^{18}F -FDG PET/CT. Early mR was predictive of the late mR, both on a patient as on a lesion-basis (concordance-rate: 84% and 85% respectively). The negative and positive predictive values of early mR for late mR were 95% (19/20) and 72% (13/18) respectively on a patient-basis, and 85% (35/41) and 84% (70/83) respectively, on a lesion-basis. Among the 6 (16%) discordant classifications between early and late mR, 5 patients (13%) showed an early metabolic response which was not confirmed on the late PET (false-positive response prediction), while only 1 patient (3%) showed a non-response at early and response on late PET (slow responder).

Conclusion

Early mR assessment performed after one cycle of sorafenib/capecitabine in mCRC was highly predictive of non-response observed at the late metabolic evaluation. The high negative predictive value (95%) of early mR could be useful as the basis of early treatment discontinuation or adaptation in order to spare patients from exposure to non-effective drugs. multivariate analysis. MTV and TLG were computed using thresholding segmentation with SUV values of 3 (TLG3 and MTV3) and 5 (TLG5 and MTV5).

^{18}F -UCB-H as a new PET radiotracer for synaptic vesicle protein 2A: A first clinical trial

Bahri MA¹, Stifkens M¹, Bastin C¹, Aerts J¹, Bretin F¹, Warnock G¹, Buchanan T², Mella C¹, Mestdagh N², Otoul C², Koester F², Valade A², Mercier J², Lemaire C¹, Giacomelli F¹, Mievis F¹, Léonard M¹, Seret A¹, Luxen A¹, Plenevaux A¹, Salmon E^{1,3}

¹Cyclotron Research Centre, University of Liège ²UCB Pharma, Brussels and ³Memory Clinic, Liège, Belgium

Background

The synaptic vesicle protein 2A (SV2A) is widely distributed in the brain and has been demonstrated to be involved in vesicle trafficking. The critical role of SV2A in proper nervous system function is shown, e.g., by the fact that it is a binding site and the primary mechanism of the antiepileptic drug levetiracetam. This drug has recently been suggested to reduce synaptic deficits in a mouse model for Alzheimer's disease. We here aimed to investigate the cerebral distribution of ¹⁸F-UCB-H, which has a high affinity with the SV2A.

Methods

Dynamic PET data of the head of 4 healthy volunteers were acquired over 100 minutes after injection of 170.4 ± 24.9 MBq of GMP produced ¹⁸F-UCB-H. The arterial input function (IF) was obtained by blood sampling but also derived from the dynamic data using the correlation coefficient method.

Results

Blood data revealed a consistent amount of ¹⁸F-UCB-H in whole blood and plasma indicating a very low degree of binding of the tracer to the red blood cells. The unchanged fraction of ¹⁸F-UCB-H in plasma showed a bi-exponential behavioural decrease with a starting fraction of 92% of the injected amount of the tracer, measured at 3 min post injection. This fraction decreased to about 50% at 10 min post injection. The image-derived arterial IFs showed to be very similar to the measured ones with a peak-ratio around 0.91 and an area-under-curve ratio about 0.98. The PET images showed a high and rapid uptake of ¹⁸F-UCB-H in the grey matter structures, matching the known ubiquitous distribution of the SV2A in the brain. The kinetics of the tracer in the brain was characterised by an initial high uptake phase followed by rapid washout. For the three standard compartmental models (1-tissue, 2-tissue, and Logan Plot), similar results were obtained with both the measured and image-derived IFs. Nevertheless the two-tissue compartment model fitted the experimental data best and provided a total distribution volume of the ¹⁸F-UCB-H in the brain greater than 7 mL/cm³ and a specific distribution volume around 3 mL/cm³.

Conclusions

Our results suggest that ¹⁸F-UCB-H is a good candidate as radiotracer for brain SV2A proteins and could be used for human studies (dosimetry has already been reported elsewhere). Image-derived IF showed to be useful for quantitative studies without the need to the arterial blood sampling. This new tracer could help to assess SV2A modifications in neurological pathologies such as Alzheimer's disease.

Semi-quantitative analysis of ¹⁸F-FDG PET/CT images to assess residual nodal disease in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) after (chemo)radiotherapy (CRT): can it improve accuracy and prognostic value?

Helsen N¹, Van den Wyngaert T¹, Van den Weyngaert D², Carp L¹, Stroobants S¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Radiotherapy, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium

Background

¹⁸F-FDG PET/CT has been proven effective in detecting residual disease in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) after (chemo)radiotherapy. The aim of this study is to investigate whether the accuracy and prognostic value of this technique can be improved by using semi-quantitative parameters based on standardised uptake value (SUV).

Patients and methods

Image data from patients with HNSCC receiving whole body FDG PET/CT for assessment of residual disease after completing CRT were retrospectively analysed. The following SUV based parameters of all residual lesions were measured: the maximum SUV_{max}, SUV_{peak}, and the SUV at 50% (SUV50) and 90% (SUV90) of the maximum. Background region of interest (ROI) included the liver, aortic arch, and the trapezius and paraspinal muscles, and were used to calculate relative uptake ratios. The reference standard was histological confirmation when available, otherwise 1 year negative follow-up, time of death or confirmation by subsequent imaging was used. The diagnostic accuracy of absolute and relative SUV values were compared using ROC analysis. Kaplan-Meier and Cox regression was used to assess the association with survival. Z-score transformed values of SUV were used in the regression to correct for scale differences.

Results

129 scans from 128 patients were included (94 patients had lymph node involvement at diagnosis). 22/130 ¹⁸F-FDG PET/CT scans were positive for residual nodal disease after therapy, while residual disease, according to the reference standard, was present in 25 patients. To simplify the analysis only the most accurate absolute (SUV90 value, cut-off 2.88) and relative SUV parameter (SUV90 value based on the trapezius muscle (SUV90trap, cut-off 3.42) is reported. The AUC of the SUV90 and SUV90trap were 0.949 and 0.970 respectively. All absolute and relative SUV parameters were significantly associated with disease free, disease specific, and overall survival. In contrast, none of

the baseline characteristics (stage, age, therapy, lymph node involvement) were prognostic. The hazard ratios of the SUV90 and SUV90trap, based on the Z-score, were 1.8 (95% CI: 1.5-2.3, $p < 0.001$) and 1.9 (95% CI: 1.5-2.4, $p < 0.001$).

Conclusions

The current study indicates that the use of semi-quantitative measures could reduce the number of false negative and positive ^{18}F -FDG PET/CT scans after (chemo) radiotherapy. The use of ^{18}F -FDG PET/CT to evaluate therapy is also clearly supported by the prognostic role of the SUV values.

Potential effect of amyloid imaging on diagnosis and intended management of patients with cognitive decline: impact of appropriate use criterion improve accuracy and prognostic value?

Dell'Agnello G¹, Pontecorvo MJ², Siderowf A², Lu M³, Hunte Cr³, Arora AK², Mintun M², Marques JL¹

¹Eli Lilly S.p.A, Fiorentina, Italy; ²Avid Radiopharmaceuticals, Philadelphia, and ³Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, USA

Background

Appropriate use criteria (AUC; Johnson et al, 2013) provide guidelines for selecting patients for whom amyloid PET could be useful. This study evaluated the impact of amyloid PET on diagnosis/management in patients likely to meet AUC.

Methods

We examined 229 cases from a completed study of florbetapir amyloid PET (FBP-PET) in patients with a cognitive decline evaluation in whom Alzheimer's Disease (AD) was suspected, but with <85% confidence in the diagnosis. All cases received a provisional diagnosis and management prior to FBP-PET. Information for 172 cases after 3-months' follow-up was also available on actual diagnosis/management post-FBP-PET. Cases were classified as likely meeting AUC (AUC-like) or not.

Results

125/229 (55%) subjects were AUC-like. NonAUC cases included typical AD, Mild Cognitive Impairment (MCI) due to AD, Cognitive Decline without objective evidence of impairment (CD) and dementia or cognitive impairment with specific nonAD diagnosis. 59/125 (47%) AUC-like cases were amyloid positive (A +). Among nonAUC cases, 29% (CD), 49% (MCI due to AD), 53% (nonAD)

and 73% (typical AD) were A +. Of 172 cases with follow-up information, diagnosis/management changed after FBP-PET in 58%/88% and 45%/77% of AUC-like and nonAUC, respectively.

Conclusions

FBP-PET altered diagnosis/management in patients selected according to AUC. Additionally, AUC generally excluded patients with a relatively high (typical AD) or low (CD) probability of A β + scan.

Biodistribution and dosimetry in healthy volunteers of ^{68}Ga -P03246, a novel PET tracer for the folate receptor

Koole M¹, Vanbilloen B¹, Gheysens O¹, Vergote P, Deroose CM¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and ²Gynaecological Oncology, University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

Introduction

^{68}Ga -P03246 is a recently developed and preclinically validated novel PET radioligand for the folate receptor. The folate receptor is overexpressed in a wide range of tumours, with some tumour types (e.g. ovarian carcinoma) showing overexpression in >90% of patients. We studied the tracer biodistribution and determined the radiation absorbed doses in healthy volunteers.

Materials and methods

The biokinetics of ^{68}Ga -P03246 were measured in three healthy male volunteers after bolus injection of an average dose of 178.4 MBq ^{68}Ga -P03246. Each subject underwent a series of 10 whole-body PET scans (Siemens Hirez PET/CT) covering up to 4 physical half-lives of the radioisotope (T_{1/2}: 67.6 min). Safety was assessed by physical examinations, ECG and laboratory follow-up. Subjective or observable adverse experiences were carefully monitored during the scanning procedure as well as during a post scan visit 24 h post injection. Three-dimensional volumes of interest were drawn to estimate the percentage of injected activity in each source organ with tracer uptake in significant and visually assessable amounts (PMOD v3.0). The quantified source organ activity data were subsequently converted into time-activity curves and retention and elimination of the radioactivity was used for modelling the biodistribution of the compound. Based on the biodistribution data, the residence times were determined and the organ absorbed dose per unit of administered radioactivity was estimated using OLINDA for all 25 organs mentioned in the ICRP 60. The effective dose (ED) was calculated

according to current definitions. This ED is a measure of stochastic risk associated with exposure to low levels of ionising radiation and hence only valid for administration of tracer amounts of this compound in humans.

Results

The average (\pm SD) value for ED was 26.9 (\pm 3.6) μ Sv/MBq, well within the typical range for ^{18}F -radiolabelled ligands, which are by far the most used PET tracers in clinical practice. The organ absorbed doses (average values for the adult male) were the largest for the spleen. Even for this organ, the absorbed dose was relatively small, so there were no dose-limiting organs for the foreseen injected activity of 2.7 MBq/kg (200 MBq for 75 kg adult resulting in ED of 5.4 mSv). There were no safety concerns, in particular no adverse events were reported.

Conclusion

^{68}Ga -P03246 has favourable dosimetric profile with an approximate ED of 5 mSv for clinically relevant dosing. Further studies of the targeting properties of ^{68}Ga -P03246 are warranted in patients with tumours overexpressing the folate receptor.

SIEMENS



Op de hoogte blijven van medische innovaties en praktijkervaringen voor laboratoriumdiagnostiek, medische beeldvorming en therapie?

Abonneer u op InnovationMatters



Op de hoogte blijven van actuele thema's, visie en trends in de gezondheidszorg?

Abonneer u op HealthMatters

Op de hoogte blijven met onze online magazines

Abonneer u op HealthMatters en InnovationMatters

healthmatters.siemens.nl

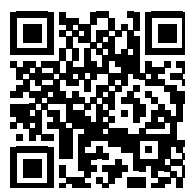
innovationmatters.siemens.nl

Siemens Healthcare heeft twee nieuwe online magazines. De **HealthMatters** met voornamelijk visie, trends en opinie én de **InnovationMatters** voor productnieuws en de praktijkervaringen van onze relaties. Deze online magazines zijn de volwaardige opvolgers van onze relatiemagazines Medical en NewsReporter.

Abonneren

Om u op de hoogte te houden van nieuwe artikelen zullen wij regelmatig een e-nieuwsbrief uitsturen met de recente publicaties. U kunt zich online abonneren (gratis) op deze nieuwsbrieven. Uiteraard kunt zich ieder moment weer uitschrijven.

Bekijk direct
HealthMatters online



Bekijk direct
InnovationMatters online



Answers for life.

Cursus- en Congresagenda

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 3, september 2015
Uitgever



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

Hoofredacteur

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

Redactie

mw. drs. B. Bosveld
drs. B.F. Bulten
dr. J. van Dalen
drs. J. Emmering
dr. E.M.W. van de Garde
dr. A.W.J.M. Glaudemans
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 37

Nummer 4: 22 december 2015

Verschijningsdata, jaargang 38

Nummer 1: 29 maart 2016
Nummer 2: 28 juni 2016
Nummer 3: 27 september 2016
Nummer 4: 20 december 2016

Aanleveren kopij, jaargang 37

Nummer 4: 1 oktober 2015

Aanleveren kopij, jaargang 38

Nummer 1: 1 januari 2016
Nummer 2: 1 april 2016
Nummer 3: 1 juli 2016
Nummer 4: 1 oktober 2016

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.

2015

Sandwichcursus Abdominale radiologie en Thoraxradiologie
13 – 16 October, 2015. www.radiologen.nl

Symposium "De toekomst van Nucleaire Geneeskunde in Nederland"
Najaarsvergadering NVNG
6 November, 2015. Amersfoort, the Netherlands. www.nvng.nl

RSNA annual meeting
29 November – 04 December, 2015. Chicago, USA. www.rsna.org

2016

SNMMI 2016 Mid-Winter Meeting
28 - 31 January, 2016. Orlando, USA. www.snmmi.org/mwm2016

Sandwichcursus Acute radiologie en Neuroradiologie
2 - 5 February, 2016. Ede, the Netherlands. www.radiologen.nl

Sandwichcursus Cardiovasculaire radiologie en Abdominale radiologie
7 - 10 June, 2016. Ede, the Netherlands. www.radiologen.nl

SNMMI 2016 Annual Meeting
11 - 15 June, 2016. San Diego, USA.
<http://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=23024>

EANM 2016
15 - 19 October, 2016. Barcelona, Spain.
www.eanm.org/congresses_events/future_congresses.php?navId=28

Sandwichcursus Mammaradiologie
1 - 4 November, 2016. Ede, the Netherlands. www.radiologen.nl

RSNA 2016
27 November- 2 December, 2016. Chicago, USA.
https://www.rsna.org/Past_Meetings.aspx

Adreswijzigingen

Regelmatig komt het voor dat wijzigingen in het bezorgadres voor het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde op de verkeerde plaats terecht komen. 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

XOFIGO® BIJ DE BEHANDELING VAN mCRPC

voor volwassenen met castratieresistent prostaatkarcinoom,
symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.¹



Verlengt het leven.¹ Gericht op botmetastasen.¹

3,6

maanden
langere overleving
met Xofigo®

HR = 0,70
(95% BI: 0,58 – 0,83)¹

- 3,6 maanden overlevingswinst^{§1,2}
- Significante overlevingswinst in chemonaïeve en post-docetaxel subgroepen^{§2}
- Uitstel van eerste skeletgerelateerde event met 5,8 maanden^{§2}
- Minder bijwerkingen t.o.v. placebo²
- Toename kwaliteit van leven t.o.v. placebo²

Tijd voor meer

 **Xofigo**®
radium Ra 223 dichloride

§Ten opzichte van placebo.

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.

L.NL.SM.01.2015.0780

Open the door to freedom from chronic diarrhoea



How a diagnosis of bile acid malabsorption (BAM) with SeHCAT™ can help patients with irritable bowel syndrome¹

- SeHCAT, Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid, is an accurate diagnostic test for identifying patients with bile acid malabsorption (BAM)¹⁻³
- BAM may be the underlying cause of chronic diarrhoea in 1/3 of patients previously diagnosed with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome (D-IBS)^{1,3,4}
- Accurate diagnosis and effective treatment of chronic diarrhoea can lead to improvements in patients' symptoms and quality of life¹



Imagination at work



SeHCAT™
Tauroselcholic [⁷⁵Se] acid

VERKORTE BIJSLUITER SeHCAT 370 kBq capsules

Voor volledige informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Samenstelling: [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur wordt geleverd in de vorm van capsules met 370 kBq op de referentiedatum voor de activiteit.

Indicaties: Uitsluitend voor diagnostisch gebruik. [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur wordt toegepast voor het onderzoek naar de malabsorptie van galzuren en ter bepaling van het totale verlies aan galzuren. Het kan worden gebruikt ter beoordeling van de ileumfunctie, voor onderzoek naar "Inflammatory Bowel Disease" en chronische diarree en ter bestudering van de enterohepatische kringloop. **Dosering en wijze van toediening:** De normale dosis voor volwassenen en ouderen is één capsule, oraal toegediend. Er is geen pediatische toedieningsvorm en evenmin is er klinische ervaring met het gebruik van dit product bij kinderen. Alvorens het product bij kinderen wordt toegepast, moeten de voor- en nadelen zorgvuldig worden afgewogen, met name omdat het gebruik van een vaste dosis een verhoogd EDE bij kinderen tot gevolg heeft (zie SPC). Indien het product aan kinderen wordt toegediend, wordt dezelfde dosering als voor volwassenen aangehouden. Ter verzekering van een goede passage van de capsule naar de maag wordt de patiënt aangeraden voor, tijdens en na het doorslikken van de capsule telkens 15 ml water te drinken. Tijdens het innemen dient de patiënt te zitten of te staan. **Procedure voor gebruik: Bepaling van de vermindering van de galzuur-pool:** De bepaling van het tempo waarin het galzuur van de endogene pool verminderd kan -indien gebruik wordt gemaakt van SeHCAT-woorden uitgevoerd ofwel door de retentie van de activiteit in het lichaam over een periode van een aantal dagen te meten, ofwel door de excretie van de activiteit in de faeces te bepalen. Het resultaat kan worden

uitgedrukt als een afnametempo indien meerdere metingen zijn gedaan, of eenvoudiger als een retentie-percentage na een vaste periode (7 dagen is gebruikelijk). Bij dit onderzoek kunnen zowel een "whole body counter" als andere teltechnieken worden gebruikt. Voor sommige onderzoeken kunnen scintigrafische studies geschikter zijn. **Bepaling van de retentie van de radioactiviteit:** *Whole body counter:* Een 370 kBq (10 µCi) capsule wordt samen met een slok water aan de patiënt toegediend. Gebruikmakend van de conventionele "whole body" teltechnieken kan een initiële telling van de patiënt worden uitgevoerd. Deze telling geeft, na subtractie van de achtergrond, de "zero-time" of 100% waarde. Na 7 dagen vindt opnieuw een telling plaats. De achtergebleven radioactiviteit wordt als percentage van de 100% waarde uitgedrukt. Indien geen "whole body counter" beschikbaar is, kunnen andere teltechnieken worden toegepast. Omdat de radioactiviteit beperkt blijft tot de abdominale regio, zal een teller die deze regio bestrijkt, volstaan. Ook kan het onderzoek worden uitgevoerd met een gammacamera zonder collimator of zelfs met een enkel scintillatiekristal. **Bepaling van de excretie van de radioactiviteit:** De alternatieve methode om het verlies van galzuur te bepalen is het tellen van de radioactiviteit in faecale monsters die worden genomen gedurende een bepaalde periode (bijvoorbeeld 7 dagen). Een dosis van 370 kBq (10 µCi, oranje/gele capsule) wordt hiervoor aanbevolen. Het is belangrijk dat de standaard geometrie gehandhaafd blijft en dat alle faeces verzameld wordt. Monsters van patiënten die gelijktijdig andere radionuclidische onderzoeken ondergaan, dienen slechts geteld te worden indien de faecale excretie van het andere radionuclide verwaarloosbaar klein is of indien de signaalverwerkingsapparatuur van het apparaat selectief de ⁷⁵Se-gammalijnen kan tellen. **Contra-indicaties:**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Er moet altijd rekening worden gehouden met het optreden van overgevoeligheidsreacties. Adequate reanimatievoorzieningen moeten onmiddellijk beschikbaar zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van [⁷⁵Se]Tauroselcholzuur aan patiënten met een ernstige leveraandoening of obstructie van de galwegen, want bij deze aandoeningen wordt de stralingsdosis voor de lever aanzienlijk vergroot. Dit geneesmiddel bevat 71,04 mg natrium per capsule. Dit moet in aanmerking worden genomen bij patiënten op een natriumarm dieet.

Bijwerkingen: Immunusysteemaandoeningen: Niet bekend; Overgevoeligheid. **Farmacotherapeutische groep:** Technetium (^{99m}Tc) Macrosalb, deeltjes voor injectie, ATC Code: V09EB01. **Nummer van de vergunning voor het in handel brengen:** RVG 16191. **Afleverstatus:** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met MAH in NL: GE Healthcare B.V., De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven (040-299 1000). **Datum:** Januari 2012

© 2015 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.

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 1): A1-A172.

07-2015 JB32650NL/OS THE NETHERLANDS