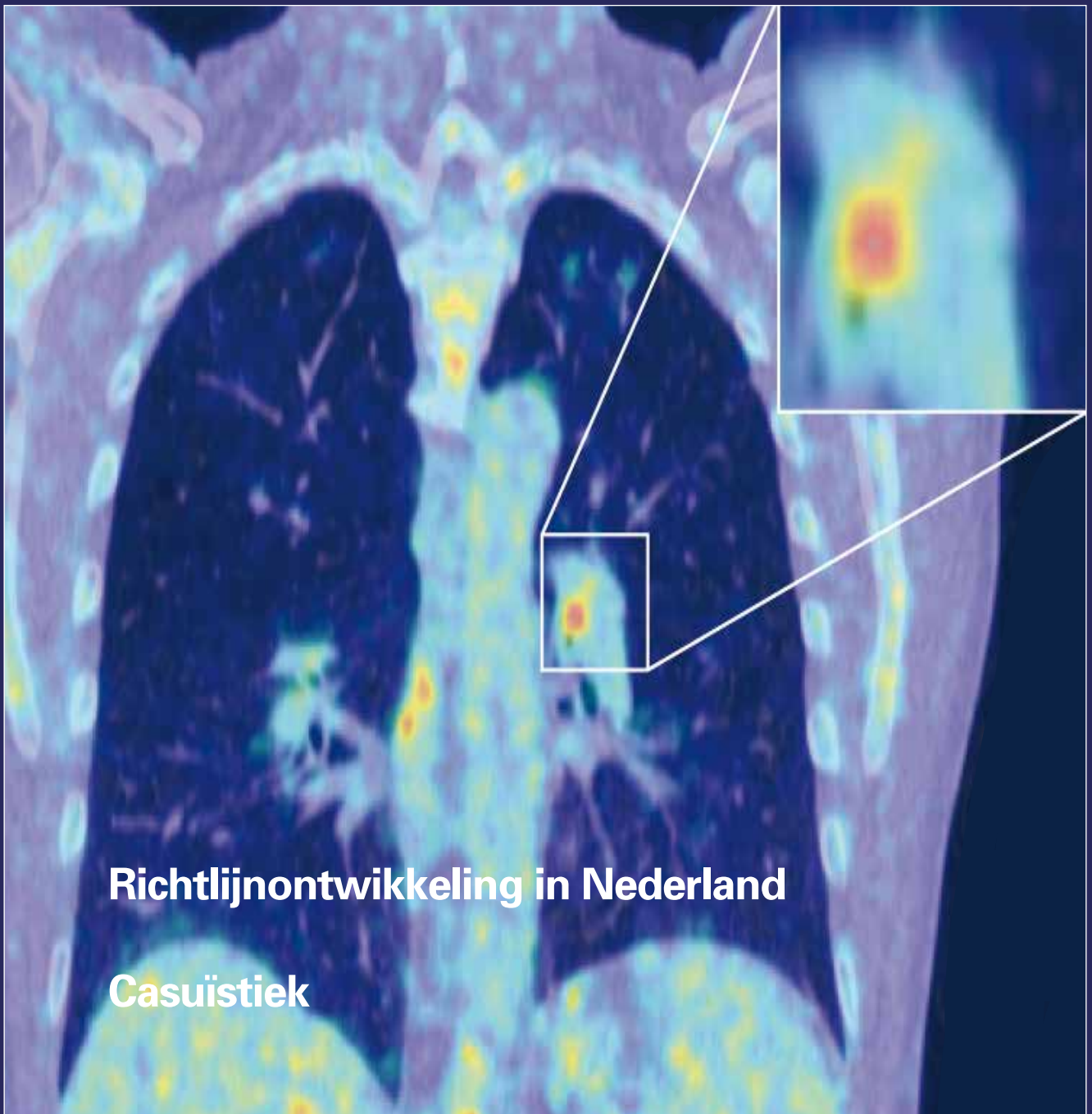


38e jaargang 2016 nummer 2 issn 1381 - 4842

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



Richtlijnontwikkeling in Nederland

Casuïstiek



Rapiscan[®]
regadenoson

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.

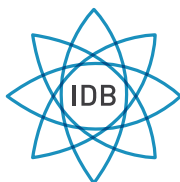
- ▶ Administer Rapiscan as a full 10 sec IV injection
- ▶ Flush immediately with 5 ml saline
- ▶ Deliver radiotracer 10-20 seconds after saline flush
- ▶ EU/1/10/643/001

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
- RVG 112760



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

BESCHOUWING

Richtlijnontwikkeling in Nederland 1544
N.C. Veltman, MD

CASE REPORT

¹⁸F-FDG PET findings in pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease 1548
R.W.J. van Rheenen, MD

A giant hiding in the mediastinum: case report of a parathyroid adenoma 1550
D. Ooms, MD

Acrometastasis incidentally detected by whole body ¹⁸F-FDG PET/CT in a patient with urinary bladder cancer and initially diagnosed vein thrombosis in the leg 1554
H. Adams, MD

PROEFSCHRIFT

'The odd one out': exploring the nature of the association between minority status and psychosis 1557
M. Gevonden, PhD

Towards personalized therapy for metastatic prostate cancer: technical validation of ¹⁸F-fluoromethylcholine 1558
D.E. Oprea-Lager, MD PhD

Methodological considerations for personalising management of lung cancer patients with positron emission tomography 1560
W. Grootjans, PhD

CLINICAL TRIAL

A phase II trial of cabazitaxel +/- rhenium-188-HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment: the ReCab trial 1563
E.W. Bouman-Wammes, MD

CONGRESVERSLAG

18th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals 1565
M. Bauwens, PhD

Masterclass voor nucleair geneeskundigen: "Multidisciplinaire besluitvorming mCRPC" 1566
R. Hermsen, MD

DIENST IN DE KIJKER

Gelre Ziekenhuizen 1567
J.E. Huijbregts, MD

Verwachtingsvol

Ons hotel in San Diego telde 40 verdiepingen. Op de bovenste verdieping was een fraaie bar gesitueerd die een prachtig uitzicht bood over de stad. Een enthousiaste Amerikaanse collega vertelde me dat je vanuit de bar niet alleen heel de stad kon overzien, maar ook de grens met Mexico. Om zijn betoog kracht bij te zetten, wees hij in zuidelijke richting naar een bergketen. De bergketen kon ik eigenlijk niet zo goed te zien omdat het nogal bewolkt was. Omdat ik het zuiden van Californië in juni associeer met zonnenschijn, zei ik dat ik nogal verbaasd was dat het nu al twee dagen op rij bewolkt was in San Diego. Hierop vroeg hij me of ik nu niet teleurgesteld was. Maar nog voordat ik kon reageren, legde hij mij uit dat het heel frequent voorkomt dat het in juni bewolkt is in San Diego, en dat ze daar zelfs een naam voor hebben: June Gloom. Daarna ontstond een levendige discussie waarin ik probeerde duidelijk te maken dat als je zonder al te hoge verwachtingen ergens aan begint, je niet snel teleurgesteld kan raken, maar dat het toch ook wel erg prettig en motiverend kan zijn om vol verwachtingen ergens aan te beginnen. We gingen hier verder op in. Hij vroeg me of ik verwachtingsvol naar het congres was gekomen. Zonder ook maar een seconde na te denken, antwoordde ik dat dat inderdaad het geval was. Op een wijze, waarop Amerikanen patent lijken te hebben, begon hij vurig zijn eigen grootse verwachtingen over het congres aan me uit te leggen. Daarna vertelde hij nog dat hij uitkeek naar het symposium van morgen, waar we beiden naar toe zouden gaan, en uiteraard bevestigde ik dat dat ook voor mij gold. Tevreden namen we de lift naar beneden, verwachtingsvol op weg naar het congres.

In deze uitgave van ons Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde treft u een beschouwing aan over richtlijnontwikkeling in Nederland, interessante casuïstiek, een aantal samenvattingen van proefschriften, congresverslagen, alsook een bijdrage aan de rubriek "Dienst in de kijker" waarin de Gelre ziekenhuizen aan bod komen.

Jan Booi

Hoofdredacteur



Voorplaat: Gated ¹⁸F-FDG PET scan van een patiënt met longkanker (met dank aan dr. W. Grootjans, Radboud Universitair Centrum Nijmegen)

Richtlijnontwikkeling in Nederland

N.C. Veltman, MD

Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's - Hertogenbosch. NVNG, Commissie Kwaliteitsbevordering (CKB)

Inleiding

Met de omslag naar *evidence based medicine* in de afgelopen 25 jaar zijn gedegen richtlijnen voor de clinicus onontbeerlijk geworden. Het is belangrijk dat diagnostiek en behandeling goed onderbouwd worden ingezet, en het is ondoenlijk om van elke arts te eisen de onderbouwing voor elke therapie en elk onderzoek te kennen. Artsen moeten dus veel meer dan vroeger vertrouwen (en kunnen vertrouwen) op richtlijnen. Voor de nucleaire geneeskunde is deze ontwikkeling extra belangrijk, omdat ons vakgebied in dezelfde tijd een enorme ontwikkeling heeft doorgemaakt. Nieuwe technieken, tracers en therapieën moeten hun plaats veroveren in de richtlijnen voordat ze gemeengoed kunnen worden. Dat gaat niet altijd zonder slag of stoot, en zal ook in de toekomst niet vanzelf gaan. Het is daarom belangrijk dat nucleair geneeskundigen op de hoogte zijn van nieuwe richtlijnen (en evenzeer weten welke richtlijnen eigenlijk verouderd zijn). Het beste is natuurlijk deelname van nucleair geneeskundigen aan alle relevante richtlijncommissies, maar dit is weinig realistisch: gezien de brede inzetbaarheid van nucleair geneeskundige technieken zou dit vrijwel elke richtlijn behelzen. Gelukkig wordt in Nederland gewerkt aan een uniforme manier om: (a) richtlijnen sneller en gemakkelijker te kunnen aanpassen aan de stand van zaken, (b) deze richtlijnen algemeen toegankelijk en makkelijk doorzoekbaar te maken, en (c) input van alle medisch specialisten in Nederland op nieuwe richtlijnen mogelijk te maken.

Vroeger

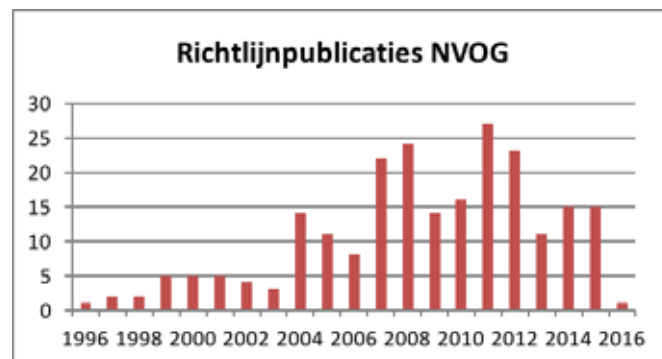
Inbreng facultatief, op persoonlijke titel, per richtlijn, ongestructureerd.

Recente ontwikkelingen

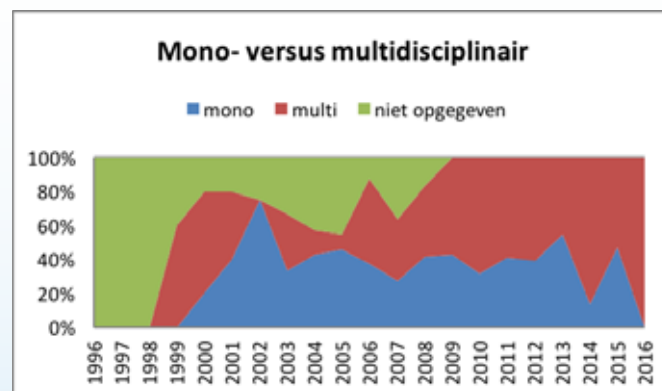
Ontwikkeling van richtlijnen bestaat al langer uiteraard. Toch zijn er de afgelopen 12 jaar meerdere ontwikkelingen geweest die in het richtlijnenlandschap grote veranderingen hebben veroorzaakt. Vanaf circa 2003 is de Nederlandse Vereniging voor Gynaecologie en Obstetrie (NVOG) proactief gestart met het uitwerken van richtlijnen voor de belangrijkste diagnoses in dit vakgebied, wat resulteerde in een explosieve groei van het aantal richtlijnpublicaties vanaf 2004 (1). De beleidsdoelstelling was om voor iedere (belangrijke) diagnose een richtlijn beschikbaar te hebben. Dit resulteerde voor het eerst in een grote collectie landelijke richtlijnen die er zorg voor droeg dat de kwaliteit van zorg binnen de gynaecologie en obstetrie tussen verschillende centra meer uniform werd en in ieder geval het niveau van de basiskwaliteit van zorg verbeterde. Op

dat moment was de schaalgrootte aan beschikbare richtlijnen binnen één specialisme uniek voor de Nederlandse zorg. In de jaren hierop heeft dit beleid navolging gekregen bij vele andere wetenschappelijke verenigingen.

Een tweede ontwikkeling die hier op volgde is het ontstaan van meer en meer multidisciplinaire organisatie van zorg en het besef bij de poortspecialismen dat voor goede kwaliteit van zorg ook de inbreng van andere specialismen relevant is. Wanneer de cijfers van richtlijnontwikkeling van de NVOG weer worden genomen en de verdeling van monodisciplinaire versus multidisciplinaire richtlijnontwikkeling wordt bekeken is te zien dat vanaf 2007 het aandeel multidisciplinaire richtlijnen relatief sneller groeit dan de monodisciplinaire richtlijnen en ook dat er in ieder geval bewustwording optreedt rond dit punt door de daling richting 0% van het aantal richtlijnen waar dit niet expliciet vermeld wordt.



Aantal gepubliceerde richtlijnen per jaar door de Nederlandse Vereniging voor Gynaecologie en Obstetrie (NVOG).



Verdeling mono- versus multidisciplinaire richtlijnen uitgegeven door de NVOG

Wat betreft de inbreng van andere wetenschappelijke verenigingen bij richtlijnontwikkeling gebeurde dit in veel gevallen niet via een formele procedure, maar veelal ad hoc en/of via persoonlijke kennisnetwerken. Ook bestonden er meerdere vormen van inbreng, variërend van consultatie via e-mail op een enkel moment (meestal in de vorm van commentaar op een concept versie) tot integrale beschrijving van een deel van de richtlijn en overleg met fysieke aanwezigheid van betrokkenen.

Inbreng vanuit andere partijen dan wetenschappelijke verenigingen kwam zelden voor. Hierbij kan gedacht worden aan patiëntverenigingen, Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Federatie van Universitaire Medische Centra (NFU), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Inspectie voor de GezondheidsZorg (IGZ), etc.

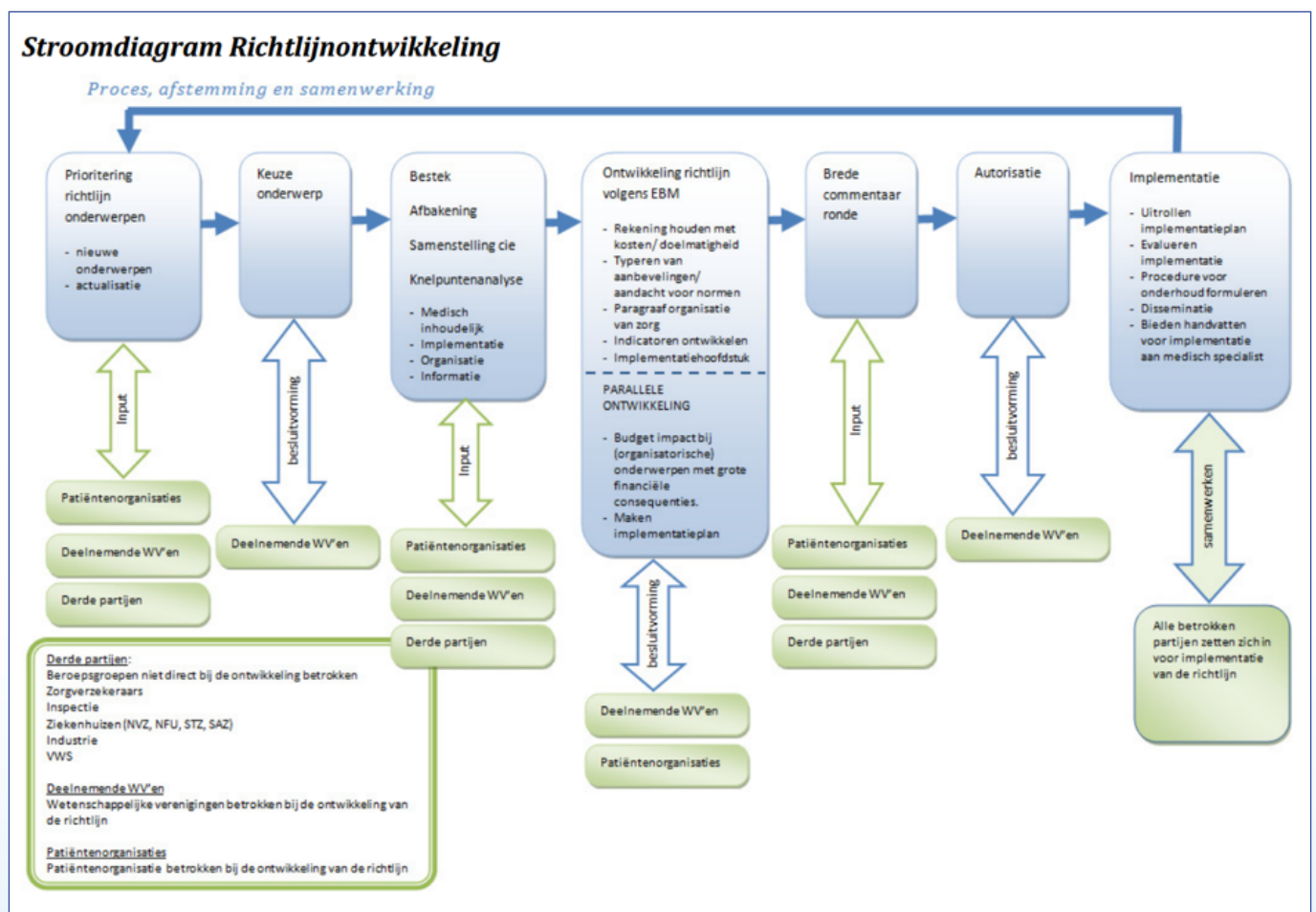
Verder bestonden er tussen verschillende richtlijnen nogal verschillen in detaillering van de voorgeschreven zorg.

Nu

Gemandateerde inbreng, modulair opgebouwde richtlijnen, methodologisch onderbouwd, met update plan en actiehouder. Maar zonder implementatieplan, zonder kostenberamingen en nog hiaten in deelonderwerpen.

Stand van zaken

De laatste paar jaar heeft er veel ontwikkeling plaatsgevonden in het richtlijnenlandschap die vooral gekenmerkt wordt door een vergaande professionalisering van het proces van richtlijnontwerp. In 2010 werd door de Regieraad eerst het visiedocument 'Richtlijnontwikkeling in Nederland' (2) en kort daarop de 'Richtlijn voor Richtlijnen' (3) gepubliceerd. In 1996 had de Landelijke Specialisten Vereniging (LSV) al een advies opgesteld als handvat voor het ontwikkelen en implementeren van richtlijnen. In november 2009 werd ook



Stroomdiagram richtlijnontwikkeling Richtlijnen 2.0

een landelijke adviescommissie richtlijnen ingesteld. Deze kwam vervolgens in oktober 2011 met het adviesrapport 'Medisch specialistische richtlijnen 2.0' (meestal kortweg aangeduid als Richtlijnen 2.0) (4). Essentiële eisen die hierbij gesteld werden waren:

- selecteren van de meest urgente onderwerpen in samenspraak;
- betrekken van alle relevante partijen, inclusief de niet-medisch specialistische partijen via bijvoorbeeld een invitational conference vooraf;
- strikte methodologische eisen ten aanzien van de literatuuronderbouwing (EBRO en GRADE methodiek);
- betrekken van patiëntorganisaties;
- meenemen van organisatieaspecten;
- meenemen van kostenaspecten;
- meenemen van implementatieaspecten en ontwikkelen van implementatietools;
- commentaarronde onder alle betrokken partijen; vereiste autorisatie door alle betrokken wetenschappelijke verenigingen.

Dit heeft een betere uniformiteit en verbeterde kwaliteit van de op deze manier ontwikkelde richtlijnen gegeven. Zo zijn er in recente richtlijnen nauwelijks nog 'expert opinions' te vinden. Inmiddels is er voor bijvoorbeeld alle oncologische richtlijnen minimaal een eerste richtlijn beschikbaar en in veel gevallen zijn er ook al updates van eerdere richtlijnen (5). De focus op het betrekken van alle relevante partijen heeft betekend dat wij als NVNG nu ook via vaste geformaliseerde kanalen minimaal geïnformeerd worden over aanstaande updates van richtlijnen en vaak ook uitgenodigd worden voor deelname in richtlijnwerkgroepen. Eerder heb ik in het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde al beschreven hoe de CKB gestreefd heeft naar meer professionalisering van onze inbreng als NVNG bij verschillende, vooral oncologische, richtlijnen door het formeren van themawerkgroepen rondom orgaanorganen (6). Inmiddels heeft dit zijn waarde bewezen en zijn meerdere themawerkgroepen betrokken geweest bij het commentariëren van conceptrichtlijnen en deels ook inbrengen van leden voor richtlijnwerkgroepen voor het updaten van richtlijnen. Voorbeelden hiervan zijn de richtlijnen melanoom, prostaatacarcinoom, colorectaalcarcinoom, oesophaguscarcinoom, maagcarcinoom, hoofd/hals tumoren, NET-tumoren, NSCLC, schildkliercarcinoom, mammacarcinoom en dementie. Ook is er eind 2013 in het kader van overleg met het College van Zorgverzekeraars (wat nu Zorgverzekeraars Nederland heet) een themagroep cardiologie geformeerd. Ten aanzien van de orthopedie hebben we als vereniging nog een hiaat. Echter, ook hiervoor worden nu eerste stappen ondernomen.

Een belangrijke nieuwe ontwikkeling heeft betrekking op het updaten van richtlijnen. Een aanvullende eis vanuit Richtlijnen 2.0 is het modulair opbouwen van richtlijnen. Dat wil zeggen dat een richtlijn voortaan is opgebouwd uit meerdere kleinere

richtlijnen die focussen op een deelgebied binnen de richtlijn en worden aangeduid als 'module'. Deze modulaire opbouw concentreert zich op een specifieke uitgangsvraag die middels de PICO systematiek (Problem/Patient - Intervention - Comparison - Outcome) wordt uitgewerkt (7). Het idee hierachter is dat het dan mogelijk wordt om het updaten van richtlijnen te doen per module met hergebruik van de searchstrings die zijn toegepast bij de PICO systematiek. Zo kan met beperktere middelen al eerder een update worden gerealiseerd voor een specifieke module zonder dat er gelijk sprake is van een grote update van een complete richtlijn. Ook is hiermee de weg vrijgemaakt om een andere wetenschappelijke vereniging (WV) dan de richtlijnhoudende WV regiehouder te maken voor een module binnen een richtlijn. In dat kader heeft de NVNG samen met de Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVvP) zelf de update van enkele modules binnen de richtlijn melanoom georganiseerd en gefinancierd. Een vergelijkbare rol is ook denkbaar voor andere ondersteuners. Betrokkenheid van de richtlijnhoudende WV is daarbij wel essentieel. Zo was de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie (NVDV) vertegenwoordigd in de werkgroep. Er worden daarmee ook meerdere verenigingen mede verantwoordelijk voor het onderhoud van richtlijnen. Om dit voor complexe richtlijnen (groot en/of multidisciplinair) te borgen is recent ook de constructie van het verlengd mandaat ingevoerd voor richtlijnwerkgroepen. Bij publicatie van een richtlijn dient ook aangegeven te worden wanneer deze opnieuw geüpdatet dient te worden. Dat is een uiterste houdbaarheidsdatum. Bij nieuwe ontwikkelingen voor die tijd dient dit ook op relatief korte termijn zijn weg te vinden richting een richtlijn. Om dat te regelen blijft een richtlijnwerkgroep in stand gedurende de geldigheidsduur van een richtlijn middels dit verlengd mandaat, met de taak om minimaal eens per jaar te onderzoeken of er nieuwe ontwikkelingen zijn die een update van de richtlijn vereisen. Voor de gecombineerde richtlijn oesophaguscarcinoom/maagcarcinoom en de richtlijn prostaatacarcinoom is dit reeds actief en heeft de NVNG ook een vertegenwoordiger in deze richtlijnwerkgroepen.

Toekomst

Gemandateerde inbreng in alle relevante deelonderwerpen, updaten via zowel WV als op persoonlijke titel, met implementatietools en kosteneffectiviteitsanalyses, ontwikkeling van kwaliteitsstandaarden en zorgstandaarden.

Toekomst

Wat in de nabije toekomst mag worden verwacht is het op meerdere manieren betrekken van medisch specialisten bij richtlijnen. Hiertoe worden op dit moment alle richtlijnen verzameld in één database op de site <http://www.richtlijndatabase.nl>. Deze richtlijnen worden modulair opgeslagen. Dat vereist dat ze al modulair zijn opgebouwd.

Verder worden ook kwaliteitscriteria gehanteerd voordat een richtlijn wordt opgenomen. Wanneer de richtlijn niet voldoet aan deze eisen wordt ze alleen als pdf opgeslagen en dient de betreffende WV een update-plan op te stellen om te zorgen dat de richtlijn binnen een afgesproken termijn (2-5 jaar) alsnog voldoet aan deze eisen. Deze verzameling van alle richtlijnen, van alle medisch specialismen, is uniek in de wereld. Ook de modulaire opbouw, waarbij uiteindelijk dubblures vermeden kunnen worden door hergebruik van modules in meerdere richtlijnen, is uniek. Verder kan iedere medisch specialist een account krijgen op de site en na inloggen ook commentaar leveren per module. Op deze manier wordt het mogelijk dat iedere medisch specialist in Nederland mee kan praten en inbreng kan leveren bij het onderhoud van richtlijnen. Dit zal ook de beoogde manier worden om te beoordelen of het tijd is om een richtlijn te updaten door een richtlijnwerkgroep met verlengd mandaat: op basis van de beoordeling van de op deze wijze binnengekomen commentaren. Dit levert gelijk ook input voor de selectie van de meest urgente onderwerpen. Ten aanzien van het opleveren van richtlijnen zal er meer aandacht komen voor implementatie en daarmee het opleveren van implementatietools. Hierbij kan gedacht worden aan apps die beslissingsondersteuning kunnen geven. Gestructureerde verslaglegging is een ander onderwerp dat nu al in de aandacht staat en ook meer en meer terugkomt in richtlijnen. Hiervoor is het eveneens voorstelbaar dat middels softwareondersteuning dit meer brede toepassing zal krijgen. Het voorgaande is ook andere partijen buiten de medisch specialismen opgevallen en daardoor ontstaan er of zijn er al initiatieven om standaardisering breder in de zorg in te voeren. Hierbij gaat het vooral om organisatie van transmurale zorg. De Federatie van Medisch Specialismen zelf heeft hiervoor een leidraad in ontwikkeling en spreekt van 'Zorgstandaarden'. Het Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft een Leidraad voor 'Kwaliteitsstandaarden' laten opstellen die zij definieert als:

"Kwaliteitsstandaarden zijn openbaar toegankelijke documenten die goede zorg beschrijven voor een bepaald gezondheidsgerelateerd thema volgens de criteria van het Toetsingskader van het Zorginstituut." (8)

In alle gevallen heeft de Federatie Medisch Specialismen de stelling dat ook dit soort standaarden gebaseerd dienen te zijn op een Richtlijn en dat een richtlijnhoudende WV betrokken dient te worden bij het opstellen van een dergelijke Standaard.

Via het hoofdlijnenakkoord van de Federatie Medisch Specialisten en het ministerie van VWS wordt gestreefd naar betere kwaliteit van zorg binnen een beperkte groei-ruimte. Hiertoe is de Kwaliteits- en Doelmatigheidsagenda opgesteld (9). Hierop staan de 30 meest relevant ziektebeelden in het kader van kostenbeheersing (samenspel van kosten per diagnose en volumina) waarvoor het veld zich zal inzetten om een permanente planmatige verbetercyclus te bereiken. De

uitvoering hiervan ligt vooral bij de Federatie. Belangrijk focus binnen dit kader is het meenemen van het kostenaspect van verschillende zorgstrategieën. Dit aspect staat ook expliciet vermeld in Richtlijnen 2.0, maar tot nog toe wordt daar weinig aandacht aan besteed bij het opstellen van richtlijnen. Gezien het hoofdlijnenakkoord mag verwacht worden dat dit in de toekomst een meer belangrijke plaats gaat krijgen. Er is de Federatie veel aan gelegen om de doelstellingen van het hoofdlijnenakkoord te halen, aangezien wij als veldpartij nu inhoudelijke sturing kunnen geven aan het financieringsstelsel van de Nederlandse gezondheidszorg. De alternatieven zijn opgelegde integrale bezuinigingen of het systeem zoals toegepast in het Verenigd Koninkrijk met vast budget binnen NHS en verdeling op basis van NICE analyses.

Conclusie

Het belang van richtlijnen voor de geneeskunde—en de nucleaire geneeskunde in het bijzonder—zal in de komende jaren nog verder toenemen, en hiermee de werkdruk om al deze richtlijnen in de praktijk toe te passen en verder te ontwikkelen. Gelukkig heeft Nederland internationaal het voortouw genomen om dit alles zo efficiënt mogelijk te maken, met één landelijke database (<http://www.richtlijnen-database.nl>), onderverdeling van richtlijnen in modules die separaat kunnen worden bijgewerkt, en de mogelijkheid voor alle Nederlandse medisch specialisten om inspraak te hebben. Hopelijk kunnen de Nederlandse nucleaire geneeskundigen dankzij deze vernieuwende aanpak hun invloed doen gelden op de richtlijnen van de toekomst. Het *Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde* kan daarbij helpen om eenieder op de hoogte te houden van de laatste ontwikkelingen.

n.veltman@jbz.nl

Referenties

1. <http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/site/pagina.php&id=54321> (mei 2016)
2. http://www.ha-ring.nl/download/literatuur/100415_Visie_RL_ontw_in_NL_definitief.pdf (mei 2016)
3. http://www.ha-ring.nl/download/literatuur/Richtlijn_voor_Richtlijnen_derde_herziene_versie.pdf (mei 2016)
4. http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/2012/Eindrapport_adviescommissie_richtlijnen_okt20111.pdf (mei 2016)
5. <http://www.oncologie.nl/site/pagina.php?id=54321> (mei 2016)
6. Professionalisering inbreng nucleaire geneeskunde in oncologische richtlijnen. NC. Veltman. Tijdschr Nucl Geneesk. 2014; 36(1): p1202-3
7. <http://www.ha-ring.nl/download/ebro-handleiding/ebro%20handleiding%20hoofdstuk%205%20paragraaf%201%20en%202.pdf> (mei 2016)
8. <https://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/toetsingskader+en+register/leidraad+voor+kwaliteitsstandaarden> (mei 2016)
9. <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2014/04/01/kwaliteits-en-doelmatigheidsagenda-medisch-specialistische-zorg>

¹⁸F-FDG PET findings in pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease

R.W.J. van Rheenen, MD¹; R.H.J.A. Slart, MD PhD^{1,3}; W. Noordzij, MD PhD¹; G.F.H. Diercks, MD PhD²; A.W.J.M. Glaudemans, MD PhD¹

Departments of ¹Nuclear Medicine and Molecular Imaging and ²Pathology, University Medical Centre Groningen, the Netherlands
³Department of Biomedical Photonic Imaging, University of Twente, Enschede, the Netherlands

Abstract

Van Rheenen RWJ, Slart RHJA, Noordzij W, Diercks GFH, Glaudemans AWJM. ¹⁸F-FDG PET findings in pyoderma gangrenosum and inflammatory bowel disease.

We present a case of a 37-year-old female patient (without any medical history) with fever of unknown origin accompanied with progressive ulcers of her legs. Biopsy results of the skin lesions were suspicious of pyoderma gangrenosum. A subsequent ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) was performed to search for the cause of these skin ulcers. Intense FDG uptake was found in the large bowel, which proved to be an inflammatory bowel disease after colonoscopy. This case provides an example of the added value of ¹⁸F-FDG PET for detection of underlying autoimmune impairment in a patient with infectious skin lesions. **Tijdschr Nucl Geneesk 2016; 38(2):1548-1549**

A 37-year-old woman suffered from fever and progressive ulcers of her legs of unknown origin for months with no other complaints. Physical examination showed pitting oedema of the left leg with two tibial lesions (Ø 4 cm) and two not sharply demarcated subcutaneous lesions on the calf (figure 2, panel B) and medial malleolus (respective Ø 10 and 4 cm) with some superficial necrosis and without fluctuation or pus formation. On the right leg there was a solitary subcutaneous lesion (Ø 4cm) with some superficial necrosis on the lateral malleolus. A skin biopsy of the left leg was performed showing a neutrophilic dermatosis (figure 1). Based on these findings a differential diagnosis of an infectious disease or pyoderma gangrenosum (PG) was proposed.

Blood and wound cultures were negative and the patient did not respond to several antibiotic treatments. Eventually, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) was performed (figure 2, panel A) to search

for the cause of her skin ulcers. ¹⁸F-FDG PET showed not only uptake in the leg ulcers (red arrows), but also intense uptake in the transverse and descending colon (green arrow) suspected for colitis. As a result of the long-lasting inflammation (reactive) high homogeneous uptake was also seen in bone marrow and spleen, probably because of increased formation of precursor cells, mediators, and interleukins that also take up ¹⁸F-FDG.

Based on the ¹⁸F-FDG PET findings, a colonoscopy (with biopsies) was performed, showing a severe colitis with deep ulcerations and erythema (figure 2, panel C) and the diagnosis inflammatory bowel disease (IBD) was settled. Patient was treated with high doses of prednisone, salofalk and allopurinol, and the patient slowly recovered.

One of the extra-intestinal disorders in IBD can be PG, which either is related to the systemic nature of the disease or arises as a secondary result of the therapy used (1). In thirty to forty percent of the cases extra-intestinal disorders can be present at the initial presentation of IBD (2). Unfortunately, increased intestinal ¹⁸F-FDG uptake does not always imply IBD activity. Diffuse pattern with varying uptake is often a sign for physiological uptake, whereas a high segmental ¹⁸F-FDG uptake of the colon (as in this case) is highly suggestive of IBD (3). It is proposed that the increased uptake in IBD is related to the enhanced glycolysis in inflammatory cells which in turn causes an increased uptake of ¹⁸F-FDG (4). The physiological uptake can be caused by active smooth muscles, metabolically active mucosa, swallowed secretions, colonic microbial uptake or the use of antidiabetic drugs, such as metformin (5,6).

The uptake in and around the cutaneous lesions can be ascribed to increased neutrophil activity. Neutrophils are known to increasingly take up ¹⁸F-FDG when activated (6). This case report shows the added value of ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis and screening of infectious or inflammatory foci and in solving diagnostic dilemmas. In this case the origin of this specific inflammatory skin disease could be solved, leading to a therapy change and eventually recovery of the patient.

r.w.j.van.rheenen@umcg.nl

Literature

1. Danzi JT. Extraintestinal manifestations of idiopathic inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med.* 1988;148(2):297–302
2. Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflammatory Bowel Diseases.* 2008;14:S198–9
3. Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS. Incidental Colonic Fluorodeoxyglucose Uptake: Correlation with Colonoscopic and Histopathologic Findings. *Radiology.* 2002;224(3):783–7
4. Basu S, Zhuang H, Torigian DA, Rosenbaum J, Chen W, Alavi A. Functional imaging of inflammatory diseases using nuclear medicine techniques. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2009;39(2):124–45
5. Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA. 18F-FDG imaging: pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol.* 2005;33(3):145–55–quiz162–3
6. Massollo M, Marini C, Brignone M, Emionite L, Salani B, Riondato M, et al. Metformin temporal and localized effects on gut glucose metabolism assessed using 18F-FDG PET in mice. *J Nucl Med.* 2013;54(2):259–66

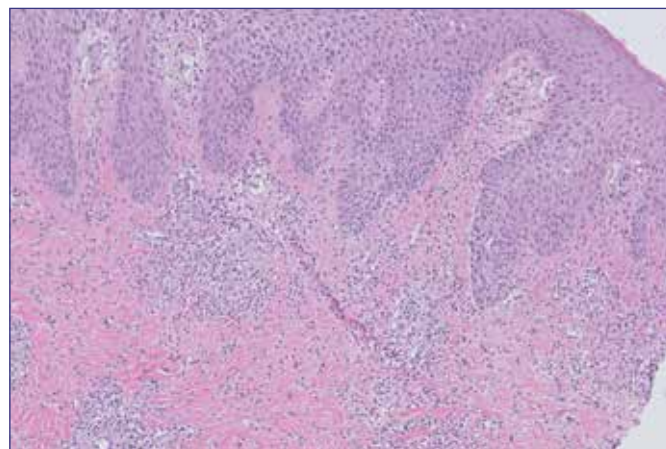


Figure 1. Histologic examination of a skin biopsy of the left leg shows irregular broadening of the epidermis with hyperkeratosis and spongiosis with exocytosis of neutrophilic granulocytes. In the dermis a mixed infiltrate is present predominantly consisting of neutrophilic granulocytes. This infiltrate extends into the deeper dermis and subcutis with abscess formation (not shown).

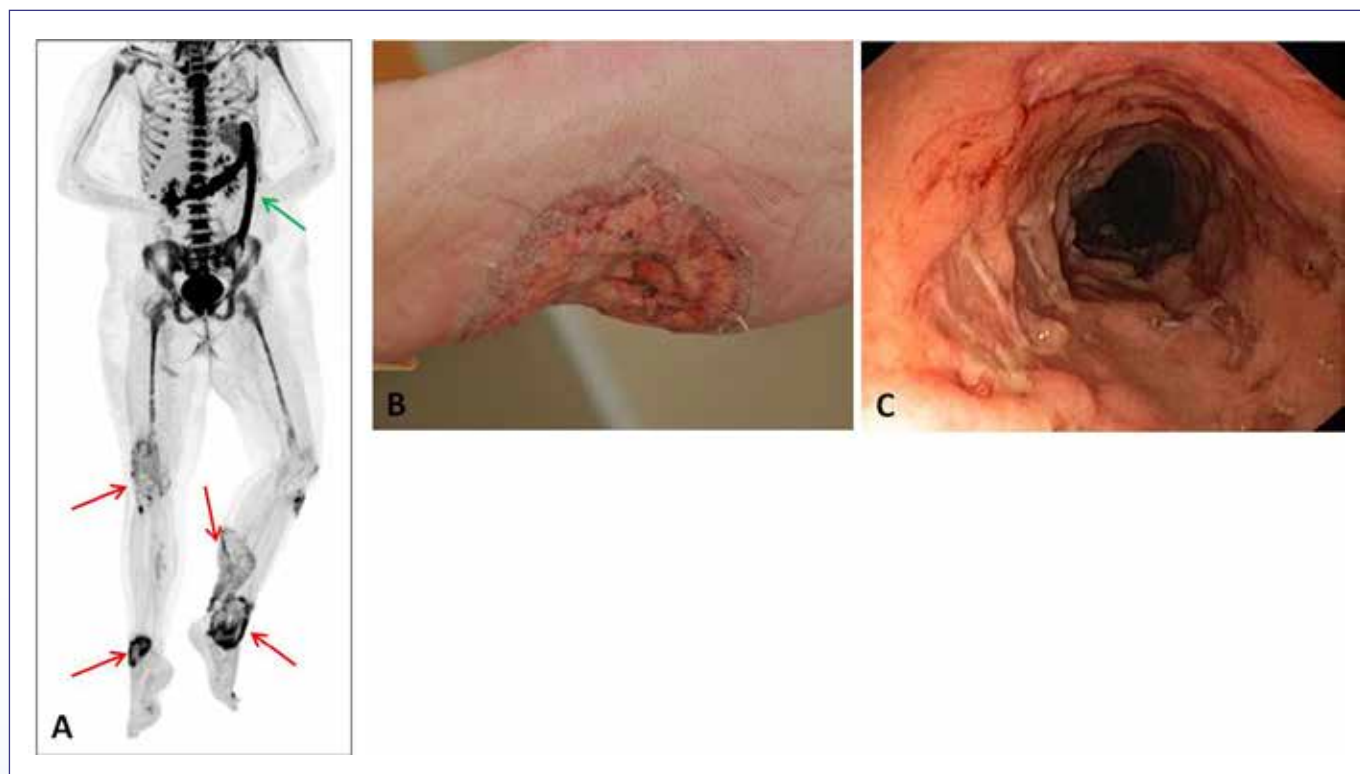


Figure 2. ^{18}F -FDG PET (A) which showed increased uptake in the leg ulcers (red arrows), as well as intense uptake in the transverse and descending colon (green arrow). Both PET findings corresponded with macroscopic inflammatory lesions of the skin (B) and within the colon (C).

A giant hiding in the mediastinum: case report of a parathyroid adenoma

D. Ooms, MD¹; P. Van Crombrugge, MD^{1,2}; I. Van Pottelberghe, MD²;
S. Van Slycke, MD^{3,4}; O. De Winter, MD PhD¹

¹Department of Nuclear Medicine, OLV Clinic Aalst, Belgium

²Department of Endocrinology, OLV Clinic Aalst, Belgium

³Department of General and Endocrine Surgery, OLV Clinic Aalst, Belgium

⁴Department of Head and Neck Surgery, University Hospital UZ Ghent, Belgium

Abstract

Ooms D, De Winter O. A giant hiding in the mediastinum: case report of a parathyroid adenoma.

Primary hyperparathyroidism is an endocrine disorder caused by an overproduction of parathyroid hormone. The common cause is usually a solitary benign adenoma, but also multiple adenomas, diffuse hyperplasia or parathyroid carcinoma can be seen. The only curative therapy is to perform a parathyroidectomy. Nowadays a targeted surgical approach is the gold standard and in this setting, a correct preoperative localisation of the hyperactive parathyroid gland is critical. Dual-isotope ¹²³I/^{99m}Tc-sestaMIBI imaging combined with SPECT/CT is regarded as a powerful tool for preoperative localisation. We present an interesting case of a 76-year-old woman with a giant parathyroid adenoma in the mediastinum, where the integration of functional information provided by SPECT and anatomical information from CT was critical for a correct three-dimensional preoperative localisation of the parathyroid. This case also shows how CT information can aid in the choice of the best surgical approach.

Tijdschr Nucl Geneesk 2016; 38(2):1550-1553

Introduction

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder caused by an overproduction of parathyroid hormone (PTH) (1). The typical biological findings are elevated PTH-concentrations, elevated serum calcium and low phosphorus level. Also normal calcium levels with an elevated PTH-level or high serum calcium concentrations with an inappropriate normal PTH level can be observed (2). In 85% of the cases, PHPT relates to a solitary parathyroid adenoma, other causes are multiple parathyroid adenomas (5-12%), diffuse hyperplasia (5-15%) or parathyroid carcinoma (1%) (3). PHPT is one of the main aetiologies of secondary osteoporosis and the only curative therapy is surgery (4). Preoperative localisation of the parathyroid adenoma is critical, especially when a targeted surgical approach (minimally invasive parathyroidectomy) has been planned. ¹²³I/^{99m}Tc-sestaMIBI

dual-isotope scintigraphy combined with SPECT/CT is increasingly used in daily clinical practice for preoperative localisation of hyperactive parathyroid tissue. This method is superior for enlarged parathyroid gland localisation when compared with ^{99m}Tc-sestaMIBI alone. It combines best with SPECT/CT because it provides accurate three-dimensional information about the location of enlarged parathyroid adenomas (5).

Case presentation

A 76-year-old woman, with a medical history of osteoporosis and breast carcinoma was referred to our hospital for an endocrine check-up because of dysphagia and the presence of a multi-nodular goitre on ultrasound. At admission she reported generalised body aches and fatigue. The patient was in good general condition and clinical examination, including palpitation of the goitre, did not reveal any abnormalities. Laboratory data revealed a normal TSH and free T4 and the anti-TPO antibodies were negative. The serum calcium was elevated (3.54 mmol/L), phosphate level was decreased (0.58 mmol/L) and the serum albumin was normal (3.8 g/dl). A high sensitivity-PTH level of 502 ng/L (second generation method) was noted and serum calcitonin and 25-hydroxyvitamin D were normal. Urinalysis showed a high urinary calcium excretion (9,75 mmol/24 hours). Based on these findings the patient was diagnosed with primary hyperparathyroidism. An ultrasound in our hospital confirmed the multi-nodular goitre, but no parathyroid glands were visualised.

In preoperative assessment a ¹²³I/^{99m}Tc-sestaMIBI dual-isotope parathyroid scintigraphy was performed. The patient was injected with 30 MBq ¹²³I and four hours later with 730 MBq ^{99m}Tc-sestaMIBI. Then a dual isotope planar acquisition and a dual isotope SPECT acquisition followed by a diagnostic CT were achieved using a Siemens Symbia T16 SPECT/CT. The planar ^{99m}Tc-sestaMIBI images show a subtle increased activity inferior of the right thyroid lobe, a finding that cannot be seen on the ¹²³I planar images. Subtraction analysis confirms the mismatch in the mediastinum, showing a vague mass inferior of the right thyroid lobe (figure 1). The ^{99m}Tc-sestaMIBI SPECT images show an increased tracer uptake posterior and inferior of the right thyroid lobe, not seen on

^{123}I SPECT. On the subtraction analysis the mismatch in mediastinum is nicely visualised (figure 2). Fusion of the SPECT and CT allows localising the adenoma correctly, the mismatch corresponds with a voluminous mass right posterior of the thyroid. This mass descends posterior of the trachea till the level of the carina (figure 3).

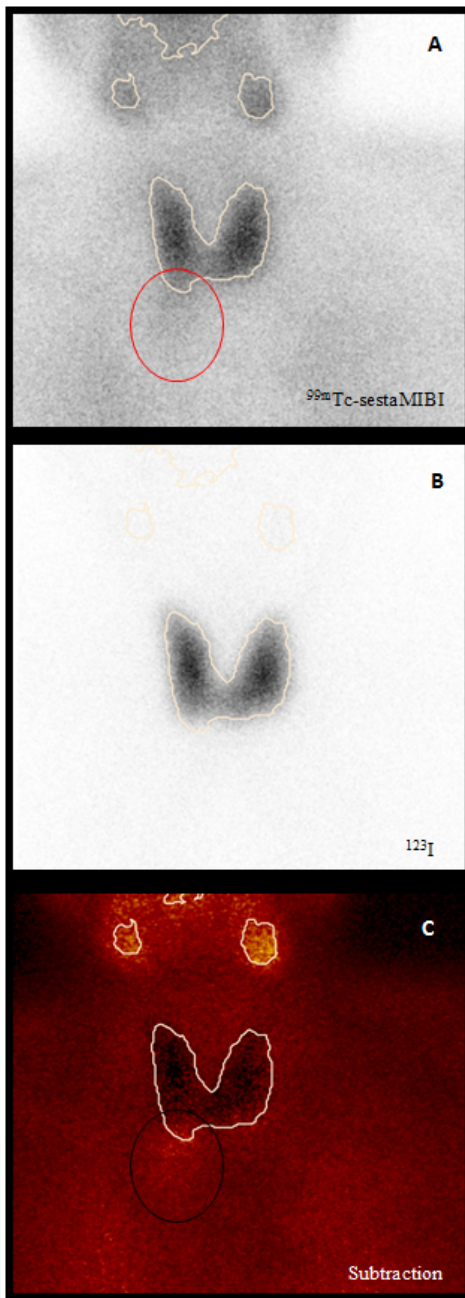


Figure 1. The first image (A) is showing the distribution of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI in the neck region. Inferior of the right thyroid lobe a vague mass (red circle) is observed. This finding cannot be seen on the ^{123}I images (B). Subtraction analysis (C) confirms a mismatch inferior of the right thyroid lobe (black circle).

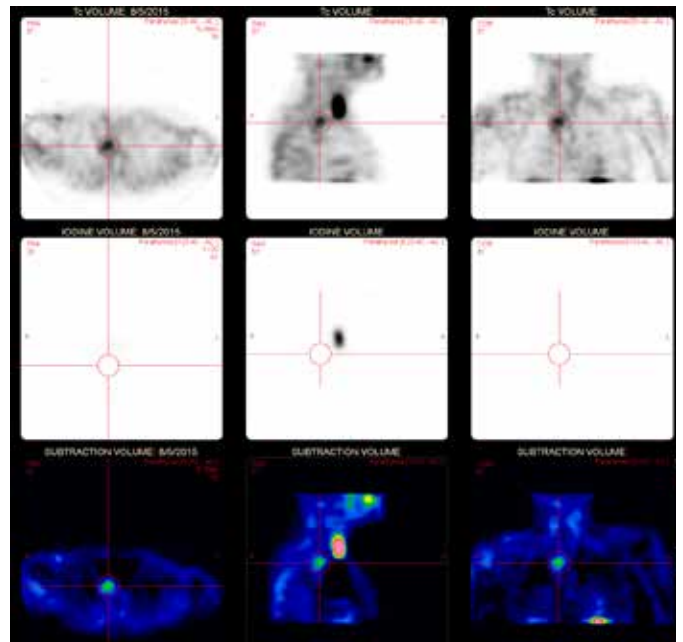


Figure 2. The $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI SPECT-images (first row) exhibit a clear hypercaptation posterior and inferior of the right thyroid lobe, while the ^{123}I SPECT images (second row) show a normal physiologic distribution. On the subtraction analysis the mismatch in the mediastinum is easy to see.

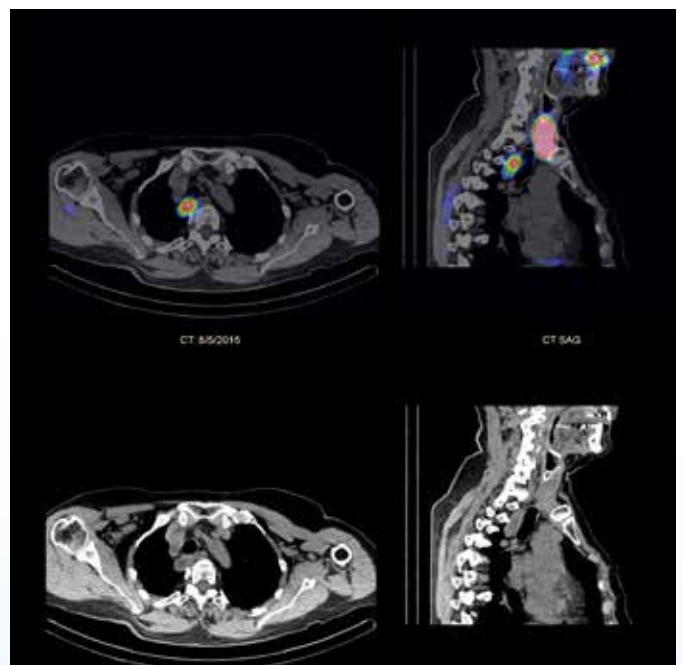


Figure 3. Fusion of the SPECT with CT data showing that the mismatch is corresponding with a voluminous mass posterior of the trachea descending until the level of the carina (red arrow).

An endoscopic parathyroidectomy had been planned, but was converted to a cervicotomy because of the size of the adenoma. The adenoma was easily visualised during operation and removed successfully. Intraoperative PTH monitoring showed a steep drop of the PTH level (decline of >50%) thirty minutes post-resection. The specimen was measured 4 x 2.7 x 2.1 cm in dimensions and weighing 12 grams (figure 4). Histopathology results confirmed the diagnosis of a parathyroid adenoma.

Discussion

Since the shift in surgical management in patients with PHPT from open surgery towards a focused minimally invasive approach, parathyroid imaging has become essential. As part of the preoperative imaging assessment recent guidelines advise to perform a neck ultrasound and a parathyroid scintigraphy. When these tests are not concordant, a 4D parathyroid CT can be considered (6-8).

Familiarity with parathyroid anatomy and locational variations both eutopic and ectopic, as well with the gross appearance of normal and abnormal glands, is essential for good interpretation of parathyroid scintigraphy. The superior parathyroid glands (also called P4) derive from the fourth branchial pouch and are most commonly found posterior at the upper and middle third of the thyroid lobes. The inferior parathyroid glands (also called P3) derive from the third branchial pouches and vary more in location. They are found anteriorly near the lower pole of the thyroid lob in two thirds of the cases, but can be ectopic in one third of the cases. Ectopic locations relate to the migratory pathways of embryologic parathyroid tissue to the adult positions. Within these migratory pathways, parathyroid tissue occurs from the carotid artery bifurcations (undescended parathyroid tissue) to the pericardium (9). But also a superior parathyroid gland

(P4) can be found in the mediastinum. An enlarged superior parathyroid gland can descend in the mediastinum because of its increased weight and as a result of negative intrathoracic pressure and oesophageal movement (10). Our case is such an example of a superior gland that prolapsed behind the lower pole of the thyroid gland and descended into a para-oesophageal position.

The number and the position of the parathyroid adenoma affect the surgical strategy. When only one parathyroid adenoma is visualised a minimally invasive approach is used. If the adenoma is localised posterior of the thyroid gland (P4) parathyroidectomy is performed via a lateral neck incision. On the other hand, when the adenoma is positioned inferior of the thyroid gland (P3) a small anterior cervical incision is used (11).

Independent of the protocol (dual-phase versus subtraction) that is used for parathyroid scintigraphy it has been shown that SPECT is superior to planar imaging. SPECT does not only have a better diagnostic sensitivity (especially for posterior adenomas), but also provides the advantage to localise the adenoma in the anterior-posterior plane (12). It can reclassify apparently inferior adenomas to superior adenomas, prolapsed behind the lower pole of the thyroid. In our case, based on the planar images, an inferior parathyroid adenoma (P3) would be expected. However, the SPECT images show clearly that the adenoma is located posterior of the thyroid and that it is a descended superior parathyroid adenoma (P4).

Other studies have shown that SPECT/CT provides an advantage over SPECT-alone in patients with a nodular goitre and is better in locating ectopic adenomas (13). It has the advantage to provide information about the precise anatomic localisation of the adenoma and about his morphologic characteristics. Also this information has the potential to change the surgical strategy. In our case, based upon the size of the adenoma, the original strategy of endoscopic parathyroidectomy was converted to a cervicotomy. Giant parathyroid adenomas are very rare. The usual weight of a parathyroid adenoma ranges from 1 to 7 gram. A weight higher than 10 grams is only seen sporadically. Our adenoma had a weight of 12 grams. To our knowledge, Power et al reported the biggest parathyroid adenoma at 2005 that measured 8x5x3.5 cm and had a weight of 110 grams (9).

Like mentioned above, two different protocols are used in the clinical routine. The first is a dual-phase protocol, which is based upon a differential sestaMIBI retention between parathyroid and the thyroid tissue. SestaMIBI retention prolongs in parathyroid lesions, whereas the tracer washes out more rapidly from the normal thyroid tissue. The second routine is the subtraction protocol, where ^{99m}Tc-sestaMIBI is combined with another tracer specific to the thyroid. This tracer can be either ^{99m}Tc-pertechnetate or ¹²³I.



Figure 4. Parathyroid adenoma. The specimen was measured 4 x 2.7 x 2.1 cm in dimensions and weighing 12 grams.

^{123}I has the advantage that thyroid and parathyroid images can be acquired simultaneously in a dual-energy window set-up. When $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate is used, the thyroid image is acquired either before or after the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI acquisitions. This may lead to motion artefacts on the subtraction images.

Tunnenen et al made a comparative study of several scintigraphic methods and showed that $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI dual isotope scintigraphy combined with SPECT/CT has the best overall sensitivity and specificity and therefore is the examination of choice (5). The overall sensitivity of parathyroid scintigraphy ranges from 68 to 94%, depending on the selected protocol. Subtraction methods have shown to provide higher sensitivities (5-20%) than the dual-phase methods (9). Especially in multiple parathyroid gland disease and in the setting of reoperation the subtraction protocol has proven to be superior to the dual-phase protocol (14). Recent studies also compared fluorocholine PET with $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI dual-isotope scintigraphy and ^{11}C -methionine PET/CT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI SPECT. All examinations showed comparable sensitivity and specificity (15,16).

This case nicely demonstrates how the combination of dual isotope SPECT and CT can provide accurate information for the localisation of hyperactive parathyroid glands and can aid in the choice of the optimal surgical approach.

dirk.ooms1@gmail.com

References

- Fraser WD, et al. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374:145–58
- Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3001–5
- Werner RA, Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *The Parathyroids*, 3rd ed, Academic Press, 2015.
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2012;18:781-90
- Tunnenen V, Varjo P, Schildt J, et al. Comparison of five parathyroid scintigraphic protocols. *Int J Mol Imaging*. 2013;2013:1-12
- Boury S. New Methods for parathyroid imaging: Sonography, 4D CT, MRI. *Annales d'Endocrinologie*. 2015;76:148-52
- Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A et al. Clinical review: parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:902–12
- Mihai R, Simon D, Hellman P, et al. Imaging for primary hyperparathyroidism—an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:765–84
- Power C, Kavanagh D, Hill AD, et al. Unusual presentation of a giant parathyroid adenoma: report of a case. *Surg Today*. 2005; 35(3): 235-7
- Prinz RA, Lonchyna V, Carnaille B, et al. Thoracoscopic excision of enlarged mediastinal parathyroid glands. *Surgery*. 1994;116:999-1005
- Wilhelm SM, Lee JA, et al. Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. The American association of endocrine Surgeons (AAES). <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2008-1763>
- Hassler S, Ben-Sellem D, et al. Dual-isotope $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/ ^{123}I parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism: comparison of subtraction SPECT/CT and a pinhole planar scan. *Clin Nuc Med*. 2014;39(1):32-6
- Gayed IW, Kim EE, Evans D, et al. The Value of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J. Nucl Med*. 2005;46(2):248-52
- Neumann DR, Esselstyn CB Jr, Go RT, et al. Comparison of double-phase $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI with ^{123}I - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(6):1671-4
- Michaud L, Balogova S, Burgess A, et al. A Pilot Comparison of ^{18}F -fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and $^{123}\text{I}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI Tc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(41): e1701.
- Haykawa N, Nakamoto Y, et al. A Comparison between ^{11}C -Methionine PET/CT and MIBI SPECT/CT for localization of parathyroid adenomas/hyperplasia. *Nucl Med Commun*. 2015;36(1):53-9

Acrometastasis incidentally detected by whole body ^{18}F -FDG PET/CT in a patient with urinary bladder cancer and initially diagnosed vein thrombosis in the leg

H. Adams, MD¹; G.W. Sloof, MD PhD¹; M.C. van Dorth-Rombouts, MD²; N. I. Weijl, MD PhD³

¹Nucleaire Geneeskunde, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
²Radiologie en ³Interne Geneeskunde, MCH-Bronovo, Den Haag

Abstract

Adams H, Sloof GW, van Dorth-Rombouts MC, Weijl NI. Acrometastasis incidentally detected by whole body ^{18}F -FDG PET/CT in a patient with urinary bladder cancer and initially diagnosed vein thrombosis in the leg.

In this report we present the first case of acrometastasis in the foot of an urothelial cell carcinoma discovered by ^{18}F -FDG PET/CT after an initial diagnosis of deep venous thrombosis of the leg. An 68-year-old man with no prior medical history presented with an oedematous, painful leg and constipation. Initial analysis by contrast CT showed a large mass posterior bladder wall, suspicious for bladder cancer and there were multiple lesions in the lungs and liver, as well as a large lytic area in the sacrum. During cystoscopy an extensive posterior wall bladder tumour was seen. Biopsies of the bladder tumour and sacrum confirmed metastatic papillary urothelial cell carcinoma of the bladder. An ultrasound examination of the left leg showed a deep venous thrombosis, treated by low molecular weight heparin. Because of the predominant constipation, suggesting there might be a primary gastrointestinal tumour, and to evaluate the liver lesions, ^{18}F -FDG PET/CT was performed. PET/CT confirmed multiple lytic osseous metastases in the pelvis but unexpectedly also lytic metastases in the left foot. Metastatic bone lesions on PET/CT as small as four millimetres were clearly visible, while the larger previously described liver and lung lesions on contrast CT were completely negative on PET/CT. As a result of these findings, the patient was treated by additional radiotherapy of the affected limb. This case demonstrates the additional value, for treatment and prognosis, of PET/CT in symptomatic urothelial cell carcinoma of the bladder. *Tijdschr Nucl Geneesk* 2016; 38(2):1554-1556

urotheelcelcarcinoom van de blaas zijn er tot nu toe slechts enkele publicaties met acrometastasen, veelal aangetoond met conventionele radiologische beeldvorming, echter niet met PET/CT (2-4). Er is slechts een publicatie verschenen over diagnose van acrometastasen door middel van een PET/CT, bij een patiënt met primair longcarcinoom (4). Deze publicatie beschrijft als eerste een met PET/CT gediagnosticeerde, ongewone metastasering van urotheelcelcarcinoom van de blaas, in de voet. In de discussie bespreken we deze unieke casus en nemen aan de hand van de literatuur de potentiële rol van ^{18}F -FDG PET bij hoog risico urotheelcelcarcinoom van de blaas door.

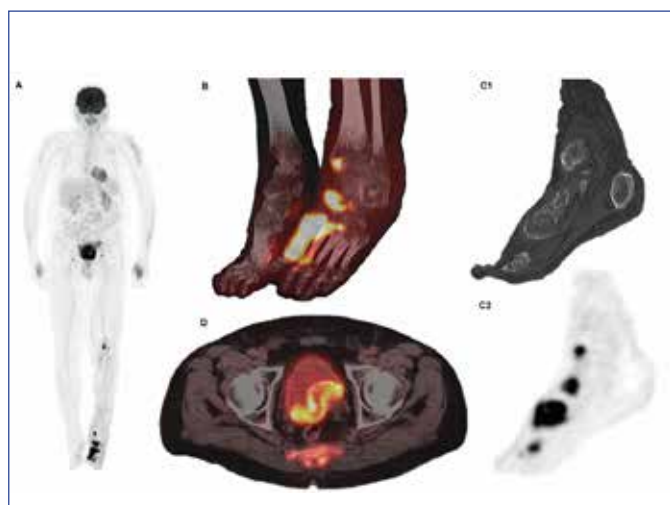
Casusbeschrijving

Een 68-jarige man met een blanco voorgeschiedenis presenteerde zich op de spoedeisende hulp afdeling in verband met een pijnlijk, oedemateus onderbeen en voet links en sinds kort bestaande obstipatie. Echo-doppler van het onderbeen was viermaal verricht met een interval van veertig dagen tussen de eerste en de laatste echo. De laatste echo liet uiteindelijk een diep veneuze trombose zien waarvoor behandeling met laag moleculair heparine subcutaan gestart is. Verdere analyse met contrast CT thorax en abdomen toonde een grote massa in de posterieure blaaswand met verkalkte schil rondom, verdacht voor blaascarcinoom. Daarnaast waren er lytische ossale metastasen in het sacrum met aantasting van het neuroforamen. Tenslotte werden op CT twee aspecifieke noduli van drie en vier millimeter pulmonaal gevonden en in de lever zeven hypodense, matig afgrensbare laesies die onzeker, maar mogelijk levermetastasen zouden kunnen zijn (zonder 4 fasen CT niet nader te specificeren). Er volgde een transurethrale resectie (TUR) van de blaas die niet radicaal was vanwege de tumorgrootte. Histopathologie toonde een papillair urotheelcelcarcinoom van de blaas. Een histopathologisch sacrumbiopsie bevestigde een metastase van het urotheelcelcarcinoom van de blaas met als differentieeldiagnose een tractus digestivus tumor. Kort hierna volgde radiotherapie met 2 x 8 Gray op het sacrum vanwege pijnklachten. Intussen werd patiënt verwezen naar de internist-oncoloog voor systemische chemotherapie bij gemetastaseerd

Inleiding

Acrometastasen komen zelden voor, namelijk in circa 0,1% van alle tumoren met botmetastasen (1). Bij

blaascarcinoom. In verband met persisterende obstipatie bij een mogelijk tweede primaire tumor en ter bevestiging van het vermoeden van lever- en longmetastasen is besloten om een PET/CT scan te verrichten. Een PET/CT scan werd verricht volgens bekkenprotocol: de scan 120 minuten post injectie van ^{18}F -FDG, na infusie van 250 ml NaCl 0,9%, het drinken van minimaal 0,5 liter vocht en na intraveneus toedienen van 40 mg furosemide. De scan toonde een zeer hoge ^{18}F -FDG accumulatie in de blaastumormassa (SUV_{max} 45,1), locoregionale lymfkliermetastasen en meerdere lytische ossale metastasen, onder andere in de voet (volledige destructie van metatarsalia I en II, cuneiforme beenderen en os naviculare links), distale tibia, distale fibula, distale femur links, os sacrum en os ilium (zie figuur). Sommige botmetastasen waren kleiner dan vier millimeter maar zeer intens op PET (SUV_{max} 14,1 in distale femur). De lever, maar ook de longen toonden echter geen afwijkingen op PET. Gezien het hoge fractuurrisico van de voet was geadviseerd deze te ontlasten en werd patiënt doorverwezen voor radiotherapie. Patiënt is hierna gestart met systemische chemotherapie in de vorm van cisplatine en gemcitabine.



(A) Maximum intensity projection (MIP) van de whole body ^{18}F -FDG PET van de casus. De MIP toont niet alleen meerdere intense laesies locoregionaal, maar ook ossaal in onder andere tibia, femur links, bekken en linkervoet. (B) Volume rendering technique (VRT) opname van de metastasen in de voet. (C1-2) Respectievelijk sagittale opnamen van CT en PET beelden van de linkervoet tonen destructie van metatarsalia I en mediale cuneiforme beenderen, os naviculare en distale tibia links met hoge ^{18}F -FDG activiteit. (D) Axiale opname van gefuseerde PET/CT beelden op niveau van de acetabulae. Intense ^{18}F -FDG activiteit wordt gezien in tumormassa in de dorsale blaas (ca. 3,2 cm dikte) met calcificaties rondom. Binnen de massa is een fotopenisch gebied te zien, wat zou kunnen passen bij de histologisch vastgestelde necrose. Tevens is in deze opname hoge ^{18}F -FDG activiteit in de sacrummetastase zichtbaar.

Discussie

In deze casus gaf ^{18}F -FDG PET/CT een zeer hoog signaal in de metastasen, zelfs in laesies kleiner dan vier millimeter. Incidentele acrometastasen onder andere in de voet met fractuurrisico zijn aangetoond, bij een progressief pijnlijke voet die niet verbeterde na therapie bij een echografisch bewezen kuitvenetrombose. Het scantraject bij een whole body PET/CT is standaard vanaf schedelbasis tot en met inguinaal (of os pubis), maar laagdrempelig wordt het scantraject uitgebreid van schedel tot en met de tenen zodat incidentele afwijkingen in de extremiteiten gevonden kunnen worden. Met de huidige scanners, die een hogere sensitiviteit hebben, kan met slechts 1 minuut per bedpositie een kwalitatief goede scan gemaakt worden van de benen. De totale scanduur wordt in dat geval met 5 à 6 minuten verlengd naar in totaal circa 26 minuten. Dit valt in onze praktijk, PET-centrum West Nederland, goed in het programma in te passen.

Het relatief weinig voorkomen van acrometastasen ten opzichte van andere botmetastasen is gerelateerd aan het lage gehalte van het goed doorbloede rode beenmerg in de handen en voeten. Van alle primaire tumoren komen acrometastasen bij longtumoren het meest voor, gevolgd door tumoren van de mamma, nieren en colon. De reden voor de relatief hoge frequentie van acrometastasen bij primaire longtumoren is de directe toegang tot de arteriële circulatie van longtumoren, terwijl de metastasen van de andere primaire tumoren eerst de lever- of longcirculatie moeten passeren alvorens tot de arteriële circulatie te komen. Verder is het opvallend dat acrometastasen van primaire longtumoren meer in handen voorkomen en dat nier- en colontumoren meer leiden tot metastasen in de voeten. Dit zou enerzijds te maken kunnen hebben met de relatief kleinere afstand van longtumoren naar de bovenste extremiteiten. Anderzijds hebben infradiafragmatische tumoren meer de neiging naar de onderste extremiteiten te metastaseren door de retrograde weg, via de klepeloze vertebrale veneuze plexus van Batson. Tot slot is het opvallend dat acrometastasen van de bovenste extremiteiten meer voorkomen aan de rechter- dan aan de linkerzijde. Dit zou te maken kunnen hebben met de hogere doorbloeding van de dominante ledemaat en de hogere kans op (micro-)traumata waardoor lokale chemotactische factoren zouden leiden tot lokale tumorcelmigratie en adhesie (5).

Veneuze trombo-embolie komt voor bij 4,7% van de patiënten met een gemetastaseerd blaascarcinoom (6). Echter, een gelijktijdige trombose en acrometastase in dezelfde ledemaat is nog niet eerder beschreven in de literatuur. In de gepresenteerde casus bleken de op CT genoemde afwijkingen pulmonaal en in de lever op PET bovendien negatief, waardoor metastasering in deze organen achteraf onwaarschijnlijk wordt geacht; de longafwijkingen waren waarschijnlijk specifiek en de leverafwijkingen zouden achteraf meer bij hemangiomen kunnen passen.

Ossale en levermetastasen zijn beide prognostisch slechte kenmerken voor de survival in tegenstelling tot pulmonale,

lymfogene en wekedelen metastasen. Bellmunt et al beschreven dat door aanwezigheid van levermetastasen de overleving daalt van 17,5 maanden tot circa 5 maanden (7). Met behulp van de ¹⁸F-FDG PET/CT is in deze casus een klinisch belangrijk gegeven duidelijk geworden, namelijk het ontbreken van long- en levermetastasen. De eerder beschreven botmetastasen leiden ook tot een hogere morbiditeit met pijnklachten en functionele beperking, wat de kwaliteit van leven sterk beïnvloedt. De PET/CT scan heeft in deze casus dan ook een belangrijke rol gespeeld voor de vaststelling van de uitbreiding van de tumor en de behandeling van de pijnklachten.

Aanbeveling

Bij urotheelcarcinoom van de blaas kan ¹⁸F-FDG PET/CT relevante prognostische informatie leveren. Het valt in een oncologische setting te overwegen om het standaard PET scantraject uit te breiden, zeker wanneer er nieuwe klachten zijn ontstaan in de extremiteiten.

Historie en achtergrond

De eerste casus van blaascarcinoom met metastasen op ¹⁸F-FDG PET is beschreven door Harney en Wahl in 1991; er werden destijds niet alleen locoregionale metastasen maar ook metastasen in de longen aangetoond (8). Na deze ontdekking zijn sequentieel grotere series gepubliceerd over stadiëring met ¹⁸F-PET bij blaascarcinoom. Eind jaren '90 bleek ¹⁸F-FDG PET een hogere sensitiviteit en specificiteit te hebben bij metastasen in vergelijking met CT en MRI (9,10). Echter, mede door de excretie van de ¹⁸F-FDG tracer via de urinewegen is primaire stadiëring van de blaas een probleem waardoor er meer onderzoek werd gedaan naar andere tracers zoals ¹¹C-choline, ¹¹C-methionine en ¹¹C-acetaat (11). Bij ¹⁸F-FDG PET zijn hiervoor wel nieuwe scanprotocollen geïmplementeerd om de beoordeelbaarheid van blaas- en bekkenregio te verhogen zonder het gebruik van nieuwe tracers (12). Een recente en grondige systematische review uit Amerika toont een groei van het aantal PET scans bij patiënten met een blaascarcinoom, maar dit betreft een selecte groep van circa 3,6% van de gehele blaascarcinoompopulatie (13). Er werd in dezelfde publicatie een sensitiviteit aangetoond variërend van 46 tot 67 procent en een specificiteit variërend van 86 tot 97 procent (2005 tot en met 2010). Volgens de huidige richtlijnen voor urotheelcelcarcinoom van de blaas wordt voor high risk patiënten met botpijn een botscan en/of thoraxfoto geadviseerd bij een verhoogd alkalisch fosfatase (14,15). Er is echter een verlaagde sensitiviteit bij puur lytische en kleine metastasen bij bisfosfonaattracers, zoals gebruikt bij botscans. In de praktijk wordt steeds meer voor ¹⁸F-FDG PET/CT gekozen vanwege het lytische karakter van de urotheelcelmetastasen, potentiële analyse van mogelijke viscerale metastasen en de algemeen hogere accuratesse van het onderzoek.

Literatuurlijst

1. Maheshwari AV, Chiappetta G, Kugler CD, Pitcher JD Jr, Temple HT. Metastatic skeletal disease of the foot: case reports and literature review. *Foot Ankle Int.* 2008;29:699-710
2. Yadav S, Kumar R. Solitary second metatarsal metastasis as the first site of distant spread in TCC urinary bladder: A case report. *Indian J Urol.* 2015;31:363-5
3. Taleb C, Pelissier P, Choughri H. Bladder urothelial carcinoma with acrometastasis: a case report and review of the literature. *Chir Main.* 2011;30:136-9
4. Khan S, Win Z, Lloyd CR, et al. Acrometastasis to the foot: an unusual presentation of transitional cell carcinoma of the bladder. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2007;10:26-8
5. Stomeo D, Tulli A, Ziranu A, Perisano C, Maccauro V de S. Acrometastasis: a literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:2906-15
6. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458-64
7. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol.* 2010;28:1850-5
8. Harney JV, Wahl RL, Liebert M, et al. Uptake of 2-deoxy-2-(¹⁸F) fluoro-D-glucose in bladder cancer: animal localization and initial patient positron emission tomography. *J Urol.* 1991;145:279-83
9. Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R. Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography. *Urologe A.* 1999;38:46-50
10. Heicappell R, Muller-Mattheis V, Reinhardt M, et al. Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(¹⁸F)]-2-deoxy-D-glucose. *Eur Urol.* 1999;36:582-7
11. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med.* 2004;34:274-92
12. Anjos DA, Etchebehere EC, Ramos CD, Santos AO, Albertotti C, Camargo EE. ¹⁸F-FDG PET/CT delayed images after diuretic for restaging invasive bladder cancer. *J Nucl Med.* 2007;48:764-70
13. Adejoro O, Alishahi A, Soubra A, Konety B. Trends in PET Scan Usage for Imaging of Patients Diagnosed With Nonmetastatic Urologic Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14:38,47.e1
14. Oncoline richtlijn urotheelcelcarcinoom van de blaas. Integraal Kankercentrum Nederland. <http://www.oncoline.nl/urotheelcarcinoom-van-de-blaas> (13 February 2009)
15. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, et al. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii40-8



M. Gevonden, PhD

25 september 2015,
Universiteit Maastricht

Promotores:
Prof. J.P. Selten, MD
Prof. I. Myin-Germeys, PhD
Prof. J. Booij, MD

'The odd one out': exploring the nature of the association between minority status and psychosis

Background

Schizophrenia, a psychiatric disorder characterised by reality distortion, is estimated to affect 0.7% of the global population in their life time. Minority populations, for example migrants or people with severe hearing impairment, are much more likely to be afflicted. The social defeat hypothesis of schizophrenia provides an explanatory framework for this phenomenon, identifying the negative experience such groups have when subjected to social exclusion as an important aetiological factor. The neurobiological mechanism by which such experiences result in psychotic symptoms and disorders may be increased baseline activity of the mesolimbic dopamine system and/or sensitization of this system. The studies in this dissertation all aimed to test the social defeat hypothesis of schizophrenia (or predictions derived from this hypothesis) and to trace the pathogenic process in non-clinical minority populations.

Methods

As a test of the neurobiological component of the social defeat hypothesis, dopamine function in young adults with severe hearing impairment was compared to that in normal hearing peers. Striatal dopamine release was quantified using ^{123}I -iodobenzamide single photon emission computed tomography (SPECT). Dopamine release was induced by dexamphetamine, with higher release indicating sensitization. Apart from SPECT imaging, psychotic reactivity in daily life, another expression of psychosis risk, was measured using electronic diaries in this population, as well as in a second generation ethnic minority population. And an epidemiological study in a large general population sample was conducted to investigate the prevalence of psychotic symptoms in sexual minorities.

Results

The most important finding was that participants with hearing impairment had greater striatal dopamine release than normal hearing controls, as would be expected in case of a sensitized

dopamine system. In addition they also had stronger affective responses to dexamphetamine, but these were not accompanied by a greater increase in psychotic symptoms than in the control participants. Participants with hearing impairment also responded with more momentary psychotic experiences under social stress in daily life, than their normal hearing peers. However, we did not replicate this daily life stress finding in our study of second generation Moroccan-Dutch men.

In our epidemiological study the cumulative incidence of psychotic symptoms was found elevated in lesbian women and gay men. Childhood trauma, bullying and experience of discrimination were found to mediate that association, more so than sociodemographic or substance use factors.

Conclusion and future directions

While animal models demonstrated that social defeat could lead to dopaminergic changes, it has now for the first time been observed in a socially excluded group of humans. This is an important result, and converges with other recent findings, such as a positive association between striatal dopamine release and exposure to childhood adversities, but should ideally be confirmed by prospective studies. Overall this thesis adds to the mounting evidence that negative social experiences may have deleterious consequences for mental health, with psychosis as a possible outcome. While the dopaminergic system offers opportunities for pharmacological intervention, minimising exposure by creating more inclusive societies would likely prove to be an even more effective way to improve minority mental health.

martin.gevonden@gmail.com 



D.E. Oprea-Lager, MD PhD

16 februari 2016,
VU Medisch Centrum,
Amsterdam

Promotores:

Prof. O.S. Hoekstra, MD

Prof. R.J.A. van Moorselaar, MD

Towards personalized therapy for metastatic prostate cancer: technical validation of ^{18}F -fluoromethylcholine

Background

Prostate cancer (PC) represents a challenging oncological entity, with an increasing incidence with age and a very diverse clinical behaviour. Recently, several therapeutic options against castration-resistant prostate cancer have emerged. Nevertheless, proper sequencing in individual patients with PC is unclear. To this end, it is essential to develop 'instruments' able to identify which phenotype is predominant within PC patients and timely evaluate the response to therapy, thus avoiding futile costly and toxic treatments.

Hybrid imaging techniques play a pivotal role in clinical management of PC, offering both functional and anatomical information. Encouraging results have been reported on the use of radiolabelled choline derivatives as PET tracers for PC. Therefore, the aim of this thesis was to technically validate ^{18}F -fluoromethylcholine as an initial step on the road towards imaging guided personalized therapy for metastatic PC.

Methods

The diagnostic role of dual-phase ^{18}F -fluoromethylcholine PET/CT was investigated by studying whether time trends of enhanced radiolabelled choline in lymph nodes of PC patients can help to discriminate reactive from malignant ones, and whether single time point standardised uptake value (SUV) measurements may also suffice.

We also investigated whether accumulation of ^{18}F -fluoromethylcholine, in comparison with ^{18}F -FDG, accurately reflects chemotherapy efficacy at the tumour cell level in PC, both in androgen-dependent and independent cell lines. The effects of docetaxel and cabazitaxel on viable tumour cell numbers and tracer uptake in four PC cell lines were analysed using the sulforhodamine B assay, cell counting and a colony formation assay.

Furthermore, we investigated how ^{18}F -fluoromethylcholine can be applied and reliably measured in a routine clinical setting. Therefore, pharmacokinetic modelling of dynamic PET

data in combination with arterial blood sampling was used to determine the appropriate plasma input compartment model for ^{18}F -fluoromethylcholine. In addition, the validity of using an image derived input function in combination with manual venous blood samples, instead of arterial blood sampling, was investigated, and the validity of using simplified methods for quantification of ^{18}F -fluoromethylcholine was assessed. We also assessed the repeatability of various quantitative ^{18}F -fluoromethylcholine parameters, including metabolic tumour volume and total lesion choline uptake in PC.

Finally, we performed a clinical and technical validation of ^{18}F -fluoromethylcholine in PC, by comparing image quality and quantitative accuracy of PET/MRI and PET/CT systems with identical time-of-flight PET gantries, using phantom and clinical studies.

Results

In our referral based spectrum of patients with enhanced choline uptake in pelvic and inguinal lymph nodes, decreasing ^{18}F -fluoromethylcholine uptake over time seems to be a reliable tool to differentiate benign and malignant nodes. Single time point SUV measurements, thirty minutes after injection, may be a reasonable alternative for predicting the nodal status, but this remains to be validated in non-enlarged pelvic lymph nodes.

Our *in vitro* data demonstrate that the cellular ^{18}F -fluoromethylcholine uptake fits well with viable tumour cell number after docetaxel and cabazitaxel for all PC cell lines, while ^{18}F -FDG at times overestimated the cell number after drug exposure. This suggests that ^{18}F -fluoromethylcholine is more accurate and therefore more suitable than ^{18}F -FDG to measure the response to docetaxel and cabazitaxel.

In our pharmacokinetic analysis, we found that ^{18}F -fluoromethylcholine uptake should be quantified using an irreversible model with blood volume parameter. Results indicate that SUV cannot be used to estimate

^{18}F -fluoromethylcholine uptake. A clinically feasible alternative could be SUV calculated using whole-blood area under the curve ($\text{SUV}_{\text{AUC,WB}}$) based on two consecutive PET scans. The repeatability of lesion activity concentration normalized to the integral of the blood activity concentration over time (SUV_{AUC}) was comparable to that of standard SUV, indicating that ^{18}F -fluoromethylcholine PET/CT uptake differences of 30 percent or more are likely to represent treatment effects. Repeatability of metabolic tumour volume and total lesion choline uptake, respectively, was about 35 percent.

PET/MRI and PET/CT showed comparable performance with respect to calibration accuracy, image uniformity, and SUV recovery. ^{18}F -fluoromethylcholine uptake values for both healthy tissues and lesions corresponded reasonably well between MR- and CT-based systems, but only in regions free of MR based attenuation artefacts. Nevertheless, the usefulness of PET/MRI remains to be elucidated in clinical, prospective studies with large cohorts of patients.

Synthesis and perspectives

Taken together, ^{18}F -fluoromethylcholine PET/CT may qualify as a biomarker of response in PC, based on its appropriate lesion to background contrast, its promising in vitro performance in detection of changing viable load during therapy, and the apparent accuracy of generally applicable, simplified quantitative whole body measures. The semi-quantitative methods have repeatability characteristics comparable with

those observed with other broadly used tracers (e.g., ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT).

An important aim of any 'diagnosis-treatment' combination is to improve the quality of life of patients with metastatic PC. To validate that ^{18}F -fluoromethylcholine may contribute to this purpose we suggest the following research, beyond the technical validation described in this thesis. Firstly, ^{18}F -fluoromethylcholine reproducibility studies (measuring test-retest variability in a multicentre setting) are needed to complete the technical validation. Secondly, clinical 'biological validation' studies to define the accuracy and optimal methodology of ^{18}F -fluoromethylcholine to predict clinical response to systemic therapy are needed. Thirdly, comparative ^{18}F -fluoromethylcholine PET/CT and diffusion weighted imaging (DWI) studies may be considered: if DWI and choline PET have similar value in overall response prediction, a combination of ^{18}F -FDHT and DWI might help to separate and quantify the androgen-receptor phenotype from the overall tumour load, before and during therapy. Moreover, by opting for active surveillance in case of a coexistent phenotype, these studies will provide the opportunity to timely start effective treatment in case of PC progression. Finally, cost-effectiveness of any diagnosis-therapy combination should be evaluated to support appropriate decision-making by clinicians, patients and health care providers during the management of metastatic prostate cancer.

d.oprea-lager@vumc.nl 



W. Grootjans, PhD

30 juni 2016
 Radboud Universitair
 Medisch Centrum,
 Nijmegen

Promotores:
 Prof. L.F. de Geus-Oei, MD
 Prof. W.J.G. Oyen, MD

Co-promotores:
 E.P. Visser, PhD
 J. Bussink, PhD

Methodological considerations for personalising management of lung cancer patients with positron emission tomography

Despite considerable improvements in treatment options for patients diagnosed with lung cancer, the impact of new therapeutic options on long-term outcome of patients with locally advanced or metastatic disease is relatively modest (1-3). Nevertheless, specific patient groups can benefit from certain treatment approaches and rational selection of available treatment options might markedly improve patient outcome (4,5). PET is an imaging technique that is widely recognised for its relevance to personalising lung cancer treatment (6). However, to ensure a standardised use of PET imaging for this purpose, there are many methodological considerations that have to be taken into account. This thesis describes the clinical impact of respiratory motion artefacts in PET/CT imaging with the radioactive glucose-analogue ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) in the management of lung cancer patients.

Personalisation of lung cancer treatment starts with accurate diagnosis and staging (7,8). In this regard, the impact of respiratory gating on clinical staging and patient management was investigated. Results of this study show that, although respiratory gating resulted in detection of additional lesions and lymph nodes, as depicted in the figure, patient management regarding the selected diagnostic procedures and subsequent treatment was not significantly influenced (9). However, specific patient groups, particularly patients with early stage disease, might benefit from respiratory gating due to more accurate lymph node staging and subsequent patient management (9).

In another study, the effect of respiratory gating on image quantification was investigated. It was shown that the effect of respiratory induced blurring on quantification of lesion FDG uptake and volume was dependent on the anatomical location, with lesions in the lower lung lobes demonstrating the largest differences between gated and non-gated images (10). Although respiratory gating would improve quantitative accuracy of PET images, registration between the low dose (LD) CT and PET may be affected, resulting in inappropriate attenuation correction. In subsequent studies, different

methods were investigated to improve the spatial alignment between the lesions on PET and LDCT images. In the first study, it was investigated whether breathing instructions provided during LDCT imaging could improve the spatial alignment between PET and LDCT images (11). This study showed that there was limited improvement in the spatial alignment when breathing instructions are provided to the patient. In another study, the use of a respiratory triggered LDCT protocol was investigated (12). It was demonstrated that the spatial alignment between PET and LDCT images could be considerably improved using such a respiratory triggered LDCT protocol.

The role of FDG PET for modifying and tailoring radiotherapy planning procedures is increasingly being recognised (13,14). However, accurate quantification of tumour volume in PET images is of great importance for target volume (TV) delineation. Therefore, the effect of respiratory gated PET on TV delineation and dose delivered to organs at risk (OARs) in planning of volumetric modulated arc therapy (VMAT) was investigated (15). Results showed that, although the defined TVs were significantly smaller in respiratory gated PET images, the absolute volume reduction was too small to yield clinically significant dose sparing the OARs.

There is an important role for PET in early response monitoring to chemo- and or radiotherapy in lung cancer patients (16,17). However, standardising response measurements is an important requirement for the clinical application of PET imaging for this purpose. An important consideration for standardising response measurements is automatic segmentation of target lesions from PET images. In this regard, the predictive value of tumour and lymph node total lesion glycolysis (TLG) calculated using different well-established segmentation algorithms for progression-free survival (PFS) and overall-survival (OS) was investigated. This study showed that the different algorithms for segmenting the primary tumour performed similarly. However, there were considerably more lymph node segmentation failures, particularly on the interim

FDG PET images. Nevertheless, inclusion of lymph node TLG improves early response monitoring using PET, with significant association of relative TLG decrease between pre-treatment and interim PET with PFS and OS.

Although global image-derived indices in PET (e.g. TLG) have shown to be predictive for patient outcome, there remains considerable additional information content in PET images that is not used. Particularly, information regarding spatial heterogeneity of radiotracer uptake is often omitted. However, the importance of extracting such radiomics features from medical images is emphasised in several studies (18-20). However, one of the limitations is measurement accuracy, which may limit the use of these approaches to characterise cancer lesions with high precision. Therefore, the clinical impact of respiratory gating and varying levels of image noise on quantification of several texture features that have been associated with patient outcome in previous publications, was investigated. It was shown that respiratory gating significantly influenced quantification of intra-tumour heterogeneity for lesions in the lower lung lobes, while the effect of varying image noise was limited. There were no differences in the univariate and multivariate models obtained for OS between the different PET image types, suggesting that these features are robust in the presence of respiratory motion artefacts and varying levels of image noise.

From the studies presented in this thesis, we can conclude that respiratory motion artefacts significantly influence the

diagnostic quality and quantitative accuracy of PET imaging in lung cancer. Therefore, adequate management of respiratory motion artefacts is an important step towards the standardised use of PET for personalising management of lung cancer patients.

w.grootjans@lumc.nl

References

1. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2181-90
2. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial—INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-94
3. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial—INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22:777-84
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-8
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-703
6. Grootjans W, de Geus-Oei LF, Troost EGC, et al. PET in the management of locally advanced and metastatic NSCLC. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:395-407
7. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of

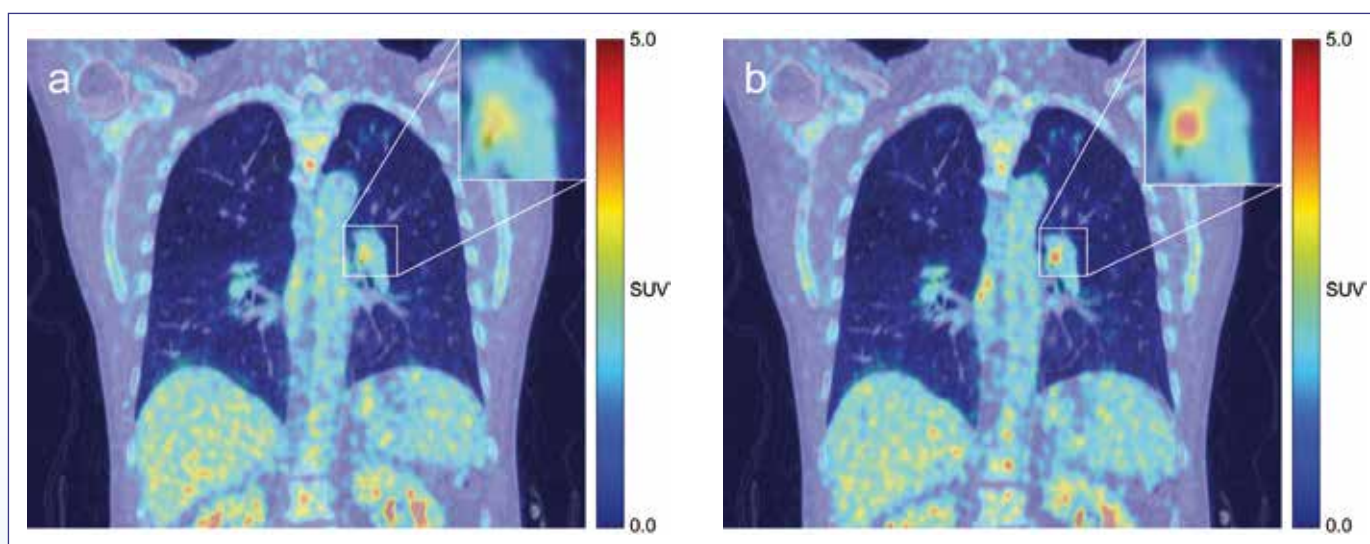
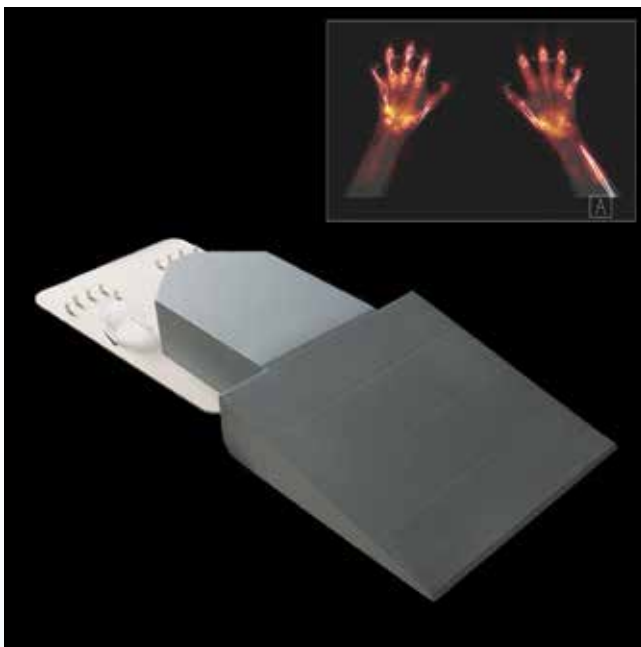


Figure. Non-gated and gated FDG PET/CT images depicting a hilar lymph node in station X in a patient with a solitary non-small cell lung cancer lesion in the left lower lobe: a) Non-gated PET image fused with a low dose (LD) CT image; b) Optimal respiratory gated PET image reconstructed with a 35% duty cycle fused with a LDCT image. This patient was upstaged from cT1N0M0 to cT1N1M0. Upstaging would have resulted in the requirement for evaluation of the hilar lymph node. This changed the first selected diagnostic procedure from a bronchoscopy to an endobronchial ultrasound evaluation. Based on both the non-gated and gated PET images, a lobectomy would have been performed.

- positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1388-92
8. Mac Manus MP, Everitt S, Bayne M, et al. The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non-small cell lung cancer: Results of a prospective study with mature survival data. *Radiother Oncol*. 2013;106:292-8
 9. Grootjans W, Hermsen R, van der Heijden EH, et al. The impact of respiratory gated positron emission tomography on clinical staging and management of patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;90:217-23
 10. Grootjans W, de Geus-Oei LF, Meeuwis AW, et al. Amplitude-based optimal respiratory gating in positron emission tomography in patients with primary lung cancer. *Eur Radiol*. 2014;1-9
 11. Van der Vos CS, Grootjans W, Meeuwis APW, et al. Comparison of a Free-Breathing CT and an Expiratory Breath-Hold CT with Regard to Spatial Alignment of Amplitude-Based Respiratory-Gated PET and CT Images. *J Nucl Med Technol*. 2014;42:269-73
 12. Van der Vos CS, Grootjans W, Osborne DR, et al. Improving the spatial alignment in PET/CT using amplitude-based respiratory gated PET and respiratory triggered CT. *J Nucl Med*. 2015;56:1817-22
 13. De Ruyscher D, Nestle U, Jeraj R, MacManus M. PET scans in radiotherapy planning of lung cancer. *Lung Cancer*. 75:141-5
 14. De Ruyscher D, Wanders S, van Haren E, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: A prospective clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:988-94
 15. Wijsman R, Grootjans W, Troost EG, et al. Evaluating the use of optimally respiratory gated 18F-FDG-PET in target volume delineation and its influence on radiation doses to the organs at risk in non-small-cell lung cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2016;37:66-73
 16. Im HJ, Pak K, Cheon G, et al. Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:241-51
 17. Usmanij EA, Geus-Oei LF, Troost EGC, et al. 18F-FDG PET Early Response Evaluation of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concomitant Chemoradiotherapy. *J Nucl Med*. 2013;54:1528-34
 18. Tixier F, Hatt M, Valla C, et al. Visual Versus Quantitative Assessment of Intratumor 18F-FDG PET Uptake Heterogeneity: Prognostic Value in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med*. 2014;55:1235-41
 19. Parmar C, Leijenaar RTH, Grossmann P, et al. Radiomic feature clusters and Prognostic Signatures specific for Lung and Head & Neck cancer. *Sci Rep*. 2015;5:11044
 20. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5:4006



VANDERWILT techniques is a development and manufacturing company, specialised in products for nuclear medicine such as patient positioning products, phantoms and shielding products.

Contact

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



▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

Xofigo® 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

Samenstelling: *Werkzame stof:* radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride, 1100 kBq/ml, op de referentiedatum overeenkomstig met 0,58 ng radium-223). *Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride).* *Hulpstoffen:* Water voor injecties, natriumcitraat, natriumchloride, zoutzuur verdund. **Indicatie:** Behandeling van volwassenen met castratie-resistent 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 bij deze patiënten. Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld en hadden eerder chemotherapie gehad. Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld en kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar. Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten. **Bijwerkingen:** Zeer vaak: trombocytopenie, diarree, braken, misselijkheid; Vaak: pancytopenie, 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 Berlin, Duitsland. **Verdere informatie beschikbaar bij:** Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht, tel. 0297 280 666. **Afleveringsstatus:** U.F.R. **Datum goedkeuring/herziening van de SmPC:** 04/2016. **Versie:** april 2016. Uitgebreide informatie (SmPC) is op aanvraag beschikbaar.

§ T.o.v. placebo. # 3,6 maanden overlevingswinst t.o.v. placebo.^{1,2}

Referenties:

1. SmPC Xofigo® (radium Ra-223 dichloride), 04/2016.
2. Parker C, et al. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223.*
3. Sartor O, et al. *ECC 2015 (Abstract 2510).**

* De ALSYMPCA data zijn gebaseerd op de NIST 2010-standaard.

In de herziening NIST 2015-standaard is de numerieke waarde van de radioactieve concentratie van radium-223 gestegen. De daadwerkelijke radioactiviteit van het product en de hoeveelheid radioactiviteit die de patiënt krijgt, is ongewijzigd gebleven.



A phase II trial of cabazitaxel +/- rhenium-188-HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment: the ReCab trial

E.W. Bouman-Wammes, MD¹; J.M. van Dodewaard-de Jong, MD¹; H.J. Bloemendal, MD PhD²; H.M.W. Verheul, MD PhD¹; J.M.H. de Klerk, MD PhD³; A.J.M. Van den Eertwegh, MD PhD¹

¹Department of Medical Oncology, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands,

²Departments of Medical Oncology, Meander Medical Centre Amersfoort and UMC Utrecht, the Netherlands

³Department of Nuclear Medicine, Meander Medical Centre, Amersfoort, the Netherlands

Introduction

Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide (1). Since publication of the Tropic trial cabazitaxel has become standard second-line chemotherapy for patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and progressive disease during or after a docetaxel containing treatment (2). In the Tropic trial, median progression-free survival for patients treated with cabazitaxel was 2.8 months with an overall survival of 15.1 months. Benefit of treatment with cabazitaxel is thus still moderate and further improvement is warranted.

Several studies suggest that bone seeking radiopharmaceuticals, well-known for their palliative effect (i.e. strontium-89, samarium-153 EDTMP, and rhenium-188 HEDP) also have an anti-tumour effect (3,4). Previous studies have investigated combinations of docetaxel with bone-seeking radiopharmaceuticals, such as samarium-153 EDTMP and rhenium-188 HEDP (3,5,6). However, there are no studies combining cabazitaxel with a radiopharmaceutical. We hypothesise that treatment with the combination of cabazitaxel with rhenium-188 HEDP will be more effective in terms of progression-free survival, overall survival, PSA response and pain palliation than cabazitaxel alone in patients with metastatic CRPC.

Previous research

Recently, our phase I trial combining cabazitaxel with rhenium-188 HEDP showed that this combination is feasible and generally well tolerated in patients with CRPC eligible for second line chemotherapy. Publication of the results of this trial is expected this year.

Endpoints and inclusion criteria

May 2016 a phase II trial has been started, including patients with CRPC metastatic to bone and progression during or after docetaxel containing treatment. Patients are randomised

between standard cabazitaxel 25mg/m² 3-weekly plus prednisone 10mg daily with or without two cycles of rhenium-188 HEDP 40MBq/kg after the second and fourth cycle of cabazitaxel.

The primary endpoint is progression free survival, with overall survival, PSA response, pain response and toxicity as secondary endpoints.

Eligible patients fulfil the following inclusion criteria; CRPC with bone metastases showing uptake at bone scintigram; progressive disease during or after docetaxel containing treatment; WHO performance scale of 0-1 and a life-expectancy of at least three months; adequate liver- and kidney function, adequate thrombocyte and neutrophil count (thrombocyte count >100x10⁹/L, absolute neutrophil count >1.5x10⁹/L); serum testosterone at castration level (<50 ng/dl). Treatment with LHRH agonist is mandated to be continued if used at the moment of inclusion. Patients who have been treated with cabazitaxel in the past will be excluded, as well as patients with a history of another malignancy in the last five years, an active infection or severe uncontrolled comorbidity. In addition, previous treatment with a bone seeking radiopharmaceutical such as rhenium-188 HEDP or radium-223 chloride is only allowed with an interval of at least two months before inclusion.

In total 86 patients will be included, stratified by centre and bone scan index. The figure explains the randomisation and treatment schedules. Patients in arm B (the combination treatment arm) will receive two cycles of rhenium-188 HEDP (after the second and fourth cycle of cabazitaxel). There is an interval of four weeks between the administration of rhenium-188 HEDP and the next cycle of cabazitaxel, in contrast to the 3-week interval after each cycle of cabazitaxel (4,7,8).

All patients will receive the cabazitaxel infusions at the including centre. For patients in the combination arm, the rhenium-188 HEDP will be produced and administered in the Meander Medical Centre in Amersfoort.

Before each treatment cycle there will be an assessment of adverse events, pain and quality of life. In addition standard lab testing will be performed including prostate specific antigen (PSA) value.

Progression is defined as a composite endpoint of either increasing PSA >25% (confirmed at least three weeks later), progression according to the RECIST criteria or death, whichever comes first.

Side study

Because neutropenia and neutropenic fever are well-known side effects of cabazitaxel (8 percent of the patients in the Tropic trial developed neutropenic fever), we will perform a side study to investigate the efficacy of G-CSF (Lonquex®) in preventing neutropenic fever and dose delay due to neutropenia. In a second randomisation (independent of the main study) patients will be assigned to either receive primary prophylaxis with G-CSF after the first cycle of cabazitaxel, or no G-CSF treatment. In the following treatment cycles, the use of G-CSF is at the discretion of the treating physician.

Time table and participating centres

At the moment of writing, four centres (VU Medical Centre, Meander Medical Centre, Tergooi Hospital and Amstelland Hospital) are participating in this trial. Another six Dutch hospitals have shown interest to participate in the study; hospitals that have not been approached so far are also most welcome to participate (see below for contact information).

We expect to fulfil recruitment in 2.5 years, starting in May 2016. Final results are expected at the end of 2019. This study will be financially supported by Sanofi Genzyme and Teva Nederland BV.

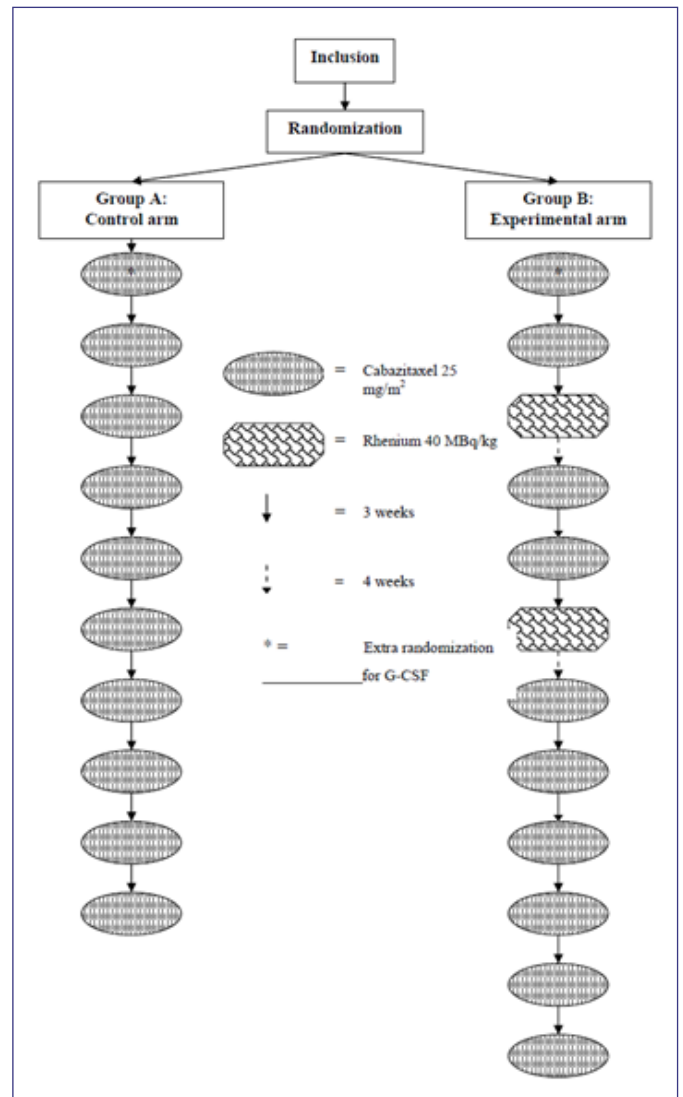
E.W. Bouman-Wammes

recab@vumc.nl

+31-20-4444881

References

1. Nelen, V, et al. Epidemiology of prostate cancer. Recent results Cancer Res. 2007;175:1-8
2. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-54
3. Tu SM, Mathew P, Wong FC, et al. Phase I study of concurrent weekly docetaxel and repeated samarium-153 lexidronam in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. J Clin Oncol. 2009;27:3319-24
4. Palmedo H, Manka-Waluch A, Ablers P, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone refractory prostate carcinoma: Randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical Rhenium-188 Hydroxyethylidenediphosphonate. J Clin Oncol. 2003;21:2869-75
5. Fizazi K, Beuzeboc P, Lumbroso J, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with



Design trial

6. bonemetastases from castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2009;27(15):2429-35
6. Van Dodewaard-De Jong JM, De Klerk JM, Bloemendal HJ, et al. A phase I study of combined docetaxel and repeated high activity 186Re-HEDP in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone (the TAXIUM trial). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:1990-8
7. De Klerk JM, Zonneberg BA, Blijham GH et al. Treatment of metastatic bone pain using the bone seeking radiopharmaceutical rhenium-186-HEDP. Anticancer Res. 1997;17(3B):1773-7
8. De Klerk JM, Van het Schip AD, Zonneberg BA, et al. Evaluation of thrombocytopenia in patients treated with rhenium-186-HEDP; guidelines for individual dosage recommendations. J Nucl Med. 1994; 35 (9):1423-8

18th European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals

April 7-10, 2016 Salzburg, Austria

M. Bauwens, PhD

Radiochemicus, UMC Maastricht

Er zijn wereldwijd een aanzienlijk aantal congressen en symposia met de wetenschappelijke aspecten van radiochemie als onderwerp. Hier worden de laatste technieken in verband met ^{11}C -, ^{18}F -, radiometaal- of radiohalogeenchemie voorgesteld aan de internationale gemeenschap, met als doel de realisatie van steeds weer nieuwe radioactieve producten, met een zo hoog mogelijk rendement.

Daarnaast is er wereldwijd een gestage groei van wetgevingen en richtlijnen die het gebruik van radiofarmaca reguleren. De nadruk ligt hier niet zozeer op 'nieuwe' aspecten van radiofarmaca, dan wel op productkwaliteit en patiëntveiligheid. Denk hierbij aan de Europese GMP, de Amerikaanse FDA, PICs richtlijnen, IAEA richtlijnen en een grote variatie van nationale interpretaties van die wetgevingen.

Het ESRR, ofwel European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, is een congres dat deze twee werelden samenbrengt. Onderzoekers, voornamelijk radiochemici en radioapothekers maar ook inspecteurs en vertegenwoordigers vanuit het bedrijfsleven, praten hier met elkaar over producten die zowel nieuw als veilig zijn. Het idee is om de eindeloze inventiviteit die binnen radiochemie optreedt niet te begrenzen door strikte wetgeving, maar juist te sturen naar veilige applicaties. Het ESSR vond dit jaar plaats in Salzburg (Oostenrijk) gedurende drie dagen (de openingsavond even niet mee gerekend) en omvatte vijftien algemene sessies waarvoor internationaal gerenommeerde

sprekers waren uitgenodigd, afgewisseld met 36 presentaties gegeven door jonge of oudere onderzoekers die door een peer-reviewed proces geselecteerd waren om hun onderzoek voor te stellen. Daarnaast stonden er 64 posters opgesteld, waarbij nog meer onderzoekers hun laatste bevindingen met de congresgangers deelden. De appetijtelijke lunch en avondmaaltijden waren zo opgezet dat er maximaal onderling contact werd gepromoot: met elkaar praten blijft immers nog steeds de snelste weg naar informatiedisseminatie.

Zelf heb ik enorm genoten van dit congres, als presentator en als deelnemer. De lange reeks van gesprekken met steeds verschillende specialisten zorgde voor een verbreding van mijn inzicht in de wereld van radiofarmacie. De quiz "Who wants a millisievert?" op de laatste congresdag heeft me mijn twee belangrijkste inzichten van dit congres meegegeven:

- alle aanwezigen beheersten zonder enig probleem de basisaspecten van radiofarmacie;
- er is géén eenduidige interpretatie van de huidige wetgeving en richtlijnen, maar juist sprake van een levendige discussie over hoe productveiligheid zo goed mogelijk gegarandeerd kan worden zonder te vervallen in onnodige tests.

Het doet me plezier in zo een actief veld te werken, en ik kijk dan ook naar uit de volgende sessie van het ESRR in 2018. Die vindt trouwens plaats in Groningen, met Philip Elsinga als bekwame gastheer. Allen daarheen!

matthias.bauwens@mumc.nl 

Masterclass voor nucleair geneeskundigen: “Multidisciplinaire besluitvorming mCRPC”

R. Hermsen, MD,

Nucleair geneeskundige, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Op 28 januari heeft de eerste bijeenkomst over medische besluitvorming bij het gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom plaatsgevonden in Utrecht, onder voorzitterschap van prof. dr. Verzijlbergen en dr. Vogel. Inschrijving en ontvangst vonden plaats onder het genot van een drankje en voorgerecht. Hierna begon de masterclass in de sfeervolle en historische Gertrudiskapel, welke overigens de status van Europees monument heeft.

De avond bestond uit twee delen: presentaties en casuïstiekbespreking in MDO vorm.

Dr. Meijer, uroloog, begon zijn presentatie over de nieuwe hormoontherapieën abiraterone en enzalutamide. Dit werd gevolgd door nieuwe inzichten in de chemotherapie door dr. Lolkema, en een bespreking van het radium door prof. dr. Osanto. Hierna besprak dr. Bergman wat binnen deze veelzijdigheid aan behandelmodaliteiten de ideale behandelkeuze of volgorde is, rekening houdend met bijvoorbeeld cross-resistentie. Ten slotte werden de financiële aspecten van het radium ten opzichte van de overige behandelingen door drs. Wyndaele tegen het licht gehouden in een vergelijkmodel, toegespitst op de Nederlandse zorgprijzen.

Na een lopend buffet was het tijd om de opgedane kennis in praktijk te brengen. Aan ronde tafels werden rollen verdeeld: uroloog, oncoloog, nucleair geneeskundige en voorzitter. De casuïstiek werd aan de zaal gepresenteerd, waarna aan iedere tafel de beslismomenten multidisciplinair bediscussieerd werden. Na het overleg werden de verschillende behandelkeuzen per tafel aan de zaal toegelicht.

Dit laatste deel van de avond vond plaats aan de hand van een nieuw interactief concept, waarbij het doel was om deelnemers in de praktijk toepasbare bagage mee te geven om hun nieuwe rol binnen het urologische MDO goed uit te kunnen voeren. Deze vorm van nascholing is als zeer positief ervaren door zowel deelnemers als sprekers. Wat opviel aan de avond was de prettige sfeer, die mensen stimuleerde om tijdens de multidisciplinaire discussies een actieve rol te vervullen.

Vanwege de positieve reacties is er besloten om medio december een tweede avond te organiseren voor de mensen die niet in de gelegenheid waren deel te nemen. In de tussentijd heeft dit interactieve concept zich ook verspreid naar andere landen binnen Europa.

rick.hermsen@cwz.nl 

Gelre Ziekenhuizen

J.E. Huijbregts, MD, nucleair geneeskundige
M.D. Zuidwijk, MD, nucleair geneeskundige
F.H.L. Bröker, MD, radioloog (niet praktiserend)

Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn en Zutphen



*Gelre Ziekenhuizen, locatie Apeldoorn.
Bron: medische fotografie Gelre Ziekenhuizen.*

Het ziekenhuis

Gelre ziekenhuizen is met ruim 3.500 medewerkers, 190 medisch specialisten, 925 bedden en een verzorgingsgebied van ruim 280.000 inwoners één van de grotere ziekenhuizen in Nederland. Gelre ziekenhuizen is in oktober 1999 ontstaan uit een fusie van het Ziekenhuiscentrum Apeldoorn (ZCA) - bestaande uit de locaties Lukas en Juliana - en Streekziekenhuis Het Spitaal te Zutphen. Tot mei 2009 waren er twee ziekenhuislocaties in Apeldoorn. In dat jaar werd de geheel vernieuwde locatie Lukas geopend en ging deze verder als Gelre Apeldoorn. De locatie Juliana werd gesloopt. In Zutphen is een compleet nieuw ziekenhuis gebouwd dat in oktober 2010 in gebruik is genomen onder de naam Gelre Zutphen.

Gelre ziekenhuizen heeft de status van topklinisch ziekenhuis. Er is erkenning voor achttien medische vervolgoopleidingen, waaronder radiologie. Bovendien is het ziekenhuis voor het UMC Utrecht het teaching hospital waar coassistenten in hun derde jaar alle coschappen lopen in het kader van hun SUMMA-opleiding (Selective Utrecht Medical MAster). Verder is er erkenning voor verpleegkundige (vervolg)opleidingen en medisch ondersteunende beroepsopleidingen.

De afdeling Nucleaire Geneeskunde

Geschiedenis

De nucleaire geneeskunde in Apeldoorn wordt al sinds 1978

bedreven. In de begindagen worden in het Juliana Ziekenhuis twee laboratoriumanalisten omgeschoold tot medisch nucleair werker en vervaardigen zij de onderzoeken onder leiding van B. Bulstra, geneesheer-directeur.

Ook in het Lukas Ziekenhuis voeren twee tot medisch nucleair werker gespecialiseerde laboranten onder de bevoegdheid van een laboratoriumarts de nucleaire geneeskunde uit en de resultaten worden beoordeeld door één van de radiologen, samen met een geïnteresseerde internist-longarts en de cardiologen.

Begin jaren '90 wordt de situatie onoverzichtelijk door het uitvallen van de geneesheer-directeur. Er bestaat twijfel of er op dat moment en in de nabije toekomst een dagtaak zou zijn weggelegd voor een nieuw aan te stellen nucleair geneeskundige. De beide Apeldoornse ziekenhuizen zijn op dat moment op weg naar een fusie en de maatschappen radiologie uit beide ziekenhuizen zijn geassocieerd tot één maatschap, werkzaam op beide ziekenhuislocaties. De radiologen gaan in overleg met de directie van het nieuwe Ziekenhuiscentrum Apeldoorn over de toekomst van de nucleaire geneeskunde. De directie oordeelt dat het nucleair geneeskundig onderzoek grotendeels een beeldvormende diagnostiek is waarin ook stralenshygiëne een belangrijke rol speelt en daarom goed past binnen de werkzaamheden van de afdeling Radiologie, mits de benodigde bevoegdheid aanwezig is. Besloten wordt dat het beheer van de afdeling Nucleaire Geneeskunde voortaan zal vallen onder de afdeling Radiologie.

Binnen deze organisatievorm worden de nucleaire onderzoeken op de locatie Juliana en de locatie Lukas uitgevoerd onder leiding van twee radiologen. In 1990 is W. ten Hove toegelaten als radioloog in de nieuwe geassocieerde maatschap. Hij is in het bezit van de niveau 3 stralingsdeskundige bevoegdheid voor nucleaire geneeskunde. Een tweede radioloog, F.H.L. Bröker uit de oude Juliana maatschap heeft ervaring opgedaan met de nucleaire geneeskunde tijdens zijn opleiding radiologie, waarvan een jaar plaatsvond in het Children's Hospital Medical Center van Harvard Medical School in Boston. Hier was de Nucleaire Geneeskunde geïntegreerd in de afdeling Radiologie en had hij de voordelen hiervan ervaren. Uitgezonderd is de



Een gedeelte van de MBB'ers van Gelre Ziekenhuizen. Bron: medische fotografie Gelre Ziekenhuizen.

nucleaire cardiologie: deze onderzoeken worden uitgevoerd onder begeleiding van de cardiologen, die ook de resultaten beoordelen.

Men is in het begin van de negentiger jaren van mening dat er weinig nieuwe ontwikkeling is te verwachten in de Nucleaire Geneeskunde. Het aantal en soort verrichtingen is beperkt en heel veel diagnostiek zou worden overgenomen door de nieuwe modaliteiten als echografie, CT en MRI. De beperkte behoefte aan relatief eenvoudig nucleair geneeskundig onderzoek kan worden begeleid door de twee eerdergenoemde radiologen. Een groot voordeel van het onderbrengen van de nucleaire geneeskunde bij de organisatie van de afdeling Radiologie is van logistieke aard: de continuïteit van de personele bezetting is hiermee gewaarborgd en röntgenonderzoek en nucleaire opnames zijn voor verslaglegging en besprekingen meteen beschikbaar in dezelfde fotomap.

De scepsis over de toekomst van de nucleaire geneeskunde gaat halverwege de jaren '90 over in enthousiasme over de spectaculaire nieuwe mogelijkheden van diagnostisch onderzoek met behulp van ^{18}F -FDG PET. Ook de radiologen beseffen de noodzaak van deelname aan deze nieuwe modaliteit. In oktober 2000 wordt door F. Bröker een rapport geschreven 'Naar een stralende toekomst' over de stand van zaken van de nucleaire geneeskunde in het Gelre Ziekenhuis Apeldoorn op dat moment, met daarin een toekomstvisie waarbij de nadruk wordt gelegd op de mogelijkheden van PET, SPECT en image fusion en waarin, naast de aanbevelingen ten aanzien van vervanging van oude apparatuur, concreet wordt genoemd: *".....de aanstelling van een nucleair geneeskundige in ons ziekenhuis zal onvermijdelijk zijn, bij voorkeur als uitbreiding van de maatschap radiologie. De nieuwe ontwikkelingen als FDG-PET en image fusion vragen om een goede samenwerking tussen deze deskundigen...."*

De uiteindelijke effecten van dit rapport laten lang op zich wachten maar het belet de radiologen niet om in zee te gaan met de afdeling Nucleaire Geneeskunde in het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem, waarmee vanaf 2004 een vruchtbare samenwerking ontstaat voor het uitvoeren van ^{18}F -FDG PET onderzoeken voor patiënten uit Apeldoorn en Zutphen. De twee radiologen volgen nascholing in Arnhem ten aanzien van indicatie en beoordeling onder leiding van prof. dr. E. Comans, nucleair geneeskundige van het VUMC te Amsterdam. De beelden van het PET-onderzoek worden direct verstuurd naar Apeldoorn/Zutphen en voor verslaglegging aangeboden aan de plaatselijke radiologen.

Bij de vernieuwbouw van de locatie Lucas in 2009 wordt de afdeling nucleaire geneeskunde uitgebouwd en wordt er reeds een ruimte gereserveerd voor een PET/CT scanner met alle benodigde randvoorzieningen. Het duurt vervolgens nog tot 2014 voordat het besluit wordt genomen om twee nucleair geneeskundigen aan te trekken die werkzaam zullen zijn in zowel het Gelre Apeldoorn als Gelre Zutphen.

Marc Zuidwijk en Julia Huijbregts zijn in maart 2015 beiden begonnen als de eerste nucleair geneeskundigen in Gelre Ziekenhuizen. Marc Zuidwijk, die daarvoor in het Streekziekenhuis Koningin Beatrix in Winterswijk werkzaam is geweest, heeft daarnaast al sinds 2012 als waarnemer gezorgd voor de nucleaire verslaglegging van de Zutphense patiënten. Julia Huijbregts komt uit het UMC Utrecht waar zij drie dagen per week blijft werken om de opleiding radiologie af te ronden (einddatum september 2016). De radiologen stoppen op dat moment met het verslaan van de nucleaire onderzoeken en de verslaglegging van de nucleaire cardiologie wordt vanaf dat moment verzorgd door de nucleair geneeskundigen in samenspraak met de cardiologen.

Huidige situatie

Naast de twee nucleair geneeskundigen (1,4 fte) zijn er in Apeldoorn veertien MBB'ers (12 fte) inzetbaar op de nucleaire afdeling. In Zutphen worden vier dagen per week nucleaire verrichtingen uitgevoerd door vier MBB'ers. Per 1 juli 2016 wordt de klinisch fysische ondersteuning voor de afdeling radiologie versterkt door een nieuwe klinisch fysicus (Anke de Vries) met aandachtsgebied nucleaire geneeskunde. De radiofarmaca worden ingekocht bij GE Healthcare.

Op de locatie Apeldoorn staan een General Electric Millennium VG 2-kops gammacamera en een General Electric Infinia Hawkeye SPECT/CT. Ook in Zutphen beschikt men over een Infinia Hawkeye.

Met de komst van de nucleair geneeskundigen is gestart met de aanschafprocedure van een eigen PET/CT scanner. Dit proces is nu in volle gang. Naast de aanschaf van de PET/CT zal er een nieuw viewing platform worden aangeschaft en ook de Millennium VG staat op de nominatie vervangen te worden door een SPECT/CT.



*De twee nucleair geneeskundigen van Gelre Ziekenhuizen:
Julia Huijbregts en Marc Zuiddwijk.
Bron: medische fotografie Gelre Ziekenhuizen.*

Het aantal verrichtingen over de twee locaties bedroeg in 2015 in totaal 5681, inclusief de 984 Arnhemse PET/CT scans.

Toekomst

De uitbreiding van de afdeling met twee nucleair geneeskundigen heeft de afdeling een nieuwe impuls

gegeven en er is al veel werk verricht met het moderniseren van protocollen en het aanbieden van nieuwe onderzoeken zoals de leukocytenscan. Voor het eerst sinds het bestaan van de nucleaire afdeling is deze in maart van dit jaar met goed resultaat gevisiteerd door de kwaliteitsvisitatiecommissie van de NVNG. Het proces van modernisering en verbetering is nog steeds in volle gang. Echt grote stappen zullen worden gemaakt met de ingebruikname van de nieuwe apparatuur. Met de komst van een eigen PET/CT wordt er een sterke stijging van het aantal PET/CT onderzoeken verwacht. Naast ^{18}F -FDG zal ook worden ingezet op het aanbieden van andere PET-tracers, zoals ^{68}Ga -PSMA en ^{68}Ga -Dotatate. Een ander gebied waar we ons op willen richten is radionuclidentherapie in poliklinische setting, zoals ^{131}I en ^{223}Ra .

Aangezien Apeldoorn al jaren met veel toewijding de opleiding radiologie verzorgt is ons doel om ook de erkenning voor een deel van de differentiatie nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie te verkrijgen.

Er waren veel hindernissen in de groei van deze afdeling Nucleaire Geneeskunde, echter de integratie in een afdeling beeldvormende diagnostiek is sinds 1990 nooit een discussiepunt geweest en als zodanig voor ons land een unieke situatie.

j.huijbregts@gelre.nl 

Cursus- en Congresagenda

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 2, juni 2016
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

dr. M. Bauwens
mw. drs. B. Bosveld
drs. B.F. Bulten
dr. J. van Dalen
drs. J. Emmering
dr. A.W.J.M. Glaudemans
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 38

Nummer 3: 27 september 2016
Nummer 4: 20 december 2016

Verschijningsdata, jaargang 39

Nummer 1: 28 maart 2017
Nummer 2: 27 juni 2017
Nummer 3: 26 september 2017

Aanleveren kopij, jaargang 38

Nummer 3: 1 juli 2016
Nummer 4: 1 oktober 2016

Aanleveren kopij, jaargang 39

Nummer 1: 1 januari 2017
Nummer 2: 1 april 2017
Nummer 3: 1 juli 2017

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.

2016

WMIC 2016

7 - 10 September, 2016. New York, USA. www.wmis.org/meetings

International Symposium: "Quantification in Medical and Preclinical Imaging: state of the art and future developments"

20 - 22 September, 2016. Groningen, the Netherlands. 1st announcement Congres NGMB 08012016.pdf

ASNC 2016, 21st Annual Scientific Session

22- 25 September, 2016. Boca Raton, FL, USA. www.asnc.org/

Radiologendagen 2016 - Iustrumcongres

30 September, 2016. Hilversum, the Netherlands. www.radiologen.nl

EANM 2016

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

Sandwichcursus Mammadiagnostiek en Musculoskeletale radiologie

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

Wetenschappelijke bijeenkomst NVNG

18 November, 2016. Amersfoort, the Netherlands. www.nvng.nl

Radboud New Frontiers in cancer research 2016

24- 25 November 2016. Nijmegen, the Netherlands. www.rihs.nl/events/RIHSEvent?eventid=18396

RSNA 2016

27 November- 2 December, 2016. Chicago, USA. http://www.rsna.org/Annual_Meeting.aspx

2nd European Congress "Imaging Infection and Inflammation"

12 - 13 December, 2016. Rome, Italy. <http://www.nuclearmedicinediscovery.org/events.asp>

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



Doorbreek het patroon

De juiste keuze op het juiste moment

- **Langere overleving^{#1,2}**
- **Verbetering kwaliteit van leven^{§2}**
- **Minder bijwerkingen t.o.v. placebo²**

Post-hoc analyse ALSYMPCA toont aan dat chemotherapie na Xofigo[®] effectief en veilig is³



xofigo.nl

 **Xofigo[®]**
radium Ra 223 dichloride

Xofigo[®] is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatkarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.¹

Zie voor referenties en productinformatie elders in dit blad.

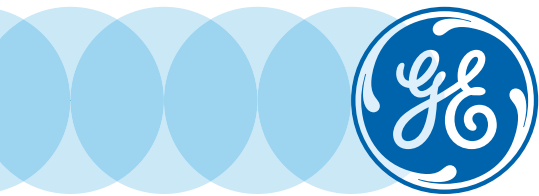
Open the door to freedom from chronic diarrhoea



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 volledig 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 pediatrische 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- worden uitgevoerd óf wel door de retentie van de activiteit in het lichaam over een periode van een aantal dagen te meten, óf wel 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 telapparaat 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: **Immuunsysteemaandoeningen:** Niet bekend: Overgevoeligheid. **Farmacotherapeutische groep:** Technetium (^{99m}Tc) Macroalbs, 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 I): A1-A172.

07-2015 JB32650NL/OS THE NETHERLANDS