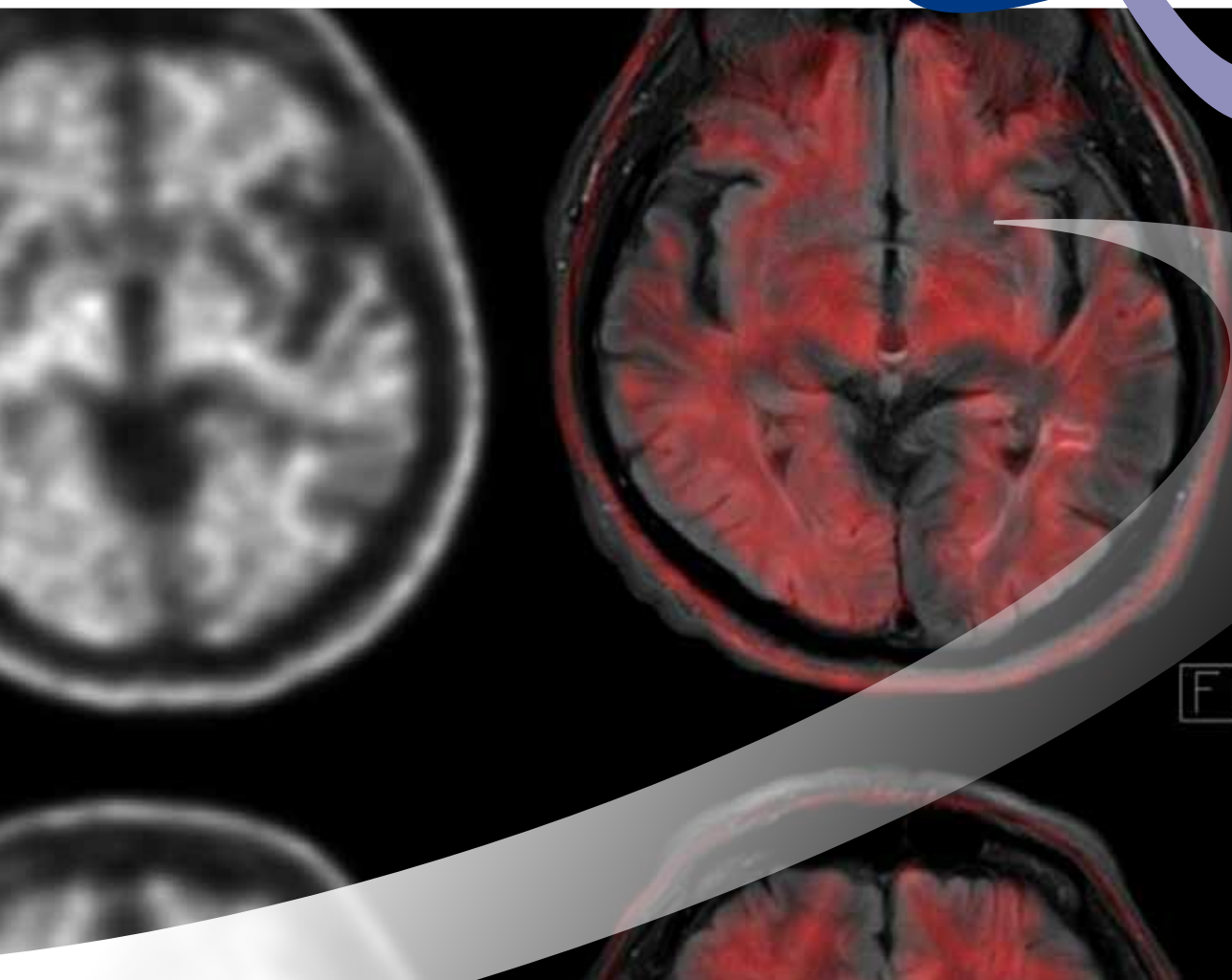


tijdschrift voor  
**NUCLEAIRE  
GENEESKUNDE**



**Woldringprijs in de kijker**

**De Impact studies**

**Diagnostische dilemma's bij  
okselklierpositieve borstkanker**

**Uptakemetingen en beeldvorming  
van Alzheimer**

# LUTATHERA®

## INTRODUCING GEP-NETs' NEW HUNTER

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:  
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb:  
[www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

**Naam van het geneesmiddel:**  
Lutathera 370 MBq/ml oplossing voor infusie

**Farmaceutische vorm:**  
Oplossing voor infusie. Helderde, kleurloze tot lichtgele oplossing.

**De kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van werkzame bestanddelen:**  
Eén ml oplossing bevat 370 MBq lutetium (177Lu)-oxodotreotide op de datum en het tijdstip van kalibratie. De totale hoeveelheid radioactiviteit per injectieflacon voor éénmalig gebruik is 7.400 MBq op de datum en het tijdstip van de infusie.

LUTATHERA® is geïndiceerd voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde, progressieve, goed gedifferentieerde (G1 en G2), somatostatinerceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuroendocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen. [www.lutathera.com](http://www.lutathera.com)

**Dosering en wijze van toediening:** Lutathera mag uitsluitend worden toegediend door personen die bevoegd zijn om radiofarmaceutica te hanteren in aangewezen klinische omgevingen en na evaluatie van de patiënt door een gediplomeerde arts. Alvorens de behandeling met Lutathera op te starten, moet beeldvorming van somatostatinerceptoren (scintigrafie of positronemissietomografie [PET]) de overexpressie van deze receptoren in het tumorweefsel bevestigen, waarbij de opname door de tumor ten minste even hoog moet zijn als de normale opname in de lever (tumoropnamescore  $\geq 2$ ). Daarnaast zijn vóór elke toediening en tijdens de behandeling, biologische tests vereist om de toestand van de patiënt opnieuw te beoordelen en het behandelprotocol indien nodig aan te passen (dosis, infusieinterval, aantal infusies). Zie de volledige SmPC voor meer informatie. Het aanbevolen behandelingschema voor Lutathera bij volwassenen bestaat uit 4 infusies van elk 7.400 MBq. Het aanbevolen interval tussen elke toediening is 8 weken, hetgeen kan worden verlengd tot 16 weken in geval van toxiciteit waarvoor de dosis moet worden aangepast (DMT, dose modifying toxicity). Om de nieren te beschermen moet een aminozuuroplossing intraveneus worden toegediend. Zie de volledige SmPC voor meer informatie. Gezien de vaste volumetrische activiteit van 370 MBq/ml op de datum en het tijdstip van kalibratie, is het volume van de oplossing aangepast tussen 20,5 ml en 25,0 ml om de vereiste hoeveelheid radioactiviteit op de datum en het tijdstip van de infusie te verschaffen. Lutathera moet worden toegediend via een langzame intraveneuze infusie gedurende ongeveer 30 minuten, tegelijk met een aminozuuroplossing, via een contralaterale intraveneuze infusie (aparte intraveneuze katheter en gestart 30 minuten vóór de infusie van Lutathera). Het geneesmiddel mag niet worden overgebracht naar een andere container. Tijdens de toediening mag uitsluitend wegwerpmateriaal worden gebruikt. Het geneesmiddel dient te worden geïnjecteerd via een intraveneuze katheter die uitsluitend voor de infusie van dit geneesmiddel in de ader is geplaatst. Zie de volledige SmPC voor meer informatie over opslag, ruimte en benodigdheden alsmede de gedetailleerde toedieningsprocedure. In sommige omstandigheden kan het noodzakelijk zijn om de behandeling met Lutathera tijdelijk stop te zetten, de dosis na de eerste toediening aan te passen of de behandeling zelfs te staken. **Contra-indicaties:** Contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer een zwangerschap niet is uitgesloten en nierfalen met een creatinineklaring van  $< 30$  ml/min. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Bijzondere voorzorgen moeten worden genomen bij patiënten met morfologische afwijkingen van de nieren of urinewegen, urine-incontinentie, lichte tot matige chronische nierziekte met een creatinineklaring van  $\geq 50$  ml/min, hematologische toxiciteit hoger dan of gelijk aan graad 2 (CTCAE) voor de behandeling anders dan lymfopenie, botmetastase of die eerder chemotherapie hebben ontvangen. Laat optredend myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute leukemie (AL) zijn waargenomen na behandeling met Lutathera. Factoren zoals leeftijd  $> 70$  jaar, verminderde nierfunctie, cypopenieën bij aanvang, eerder aantal behandelingen, eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (in het bijzonder alkylerende middelen) en eerdere radiotherapie worden aangegeven als mogelijke risico's en/of voorspellende factoren voor MDS/AL. Crises als gevolg van overmatige afgifte van hormonen of biologisch actieve stoffen kunnen optreden na behandeling met Lutathera, daarom dient in sommige gevallen een nacht observatie van patiënten in het ziekenhuis te worden overwogen. Regels voor bescherming tegen radioactieve straling dienen te worden gevolgd, waaronder bijzondere voorzorgsmaatregelen in het geval van extravasatie en urine-incontinentie. Zie de volledige SmPC voor meer informatie of maatregelen voor de bescherming tegen radioactieve straling. Dit geneesmiddel bevat maximaal 3,5 mmol (81,1 mg) natrium per dosis. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen zijn beenmergtotoxiciteit met trombocytopenie, lymfopenie, anemie of pancytopenie. Nefrotoxiciteit met hematurie, nierfalen, proteinurie. Bloedcreatinine verhoogd, misselijkheid, braken, vermoeidheid, electrocardiogram QT verlengd, hypertensie, overmatig blozen, hypotensie, dyspneu, abdominale distensie, diarree, abdominale pijn, constipatie, dyspepsie, gastritis, hyperbilirubinemie, alopecia, skeletspierstelselpijn, spierspasmen, acuut nierletsel, verhoogde leverfunctietesten.

#### Farmacotherapeutische Groep:

Overige therapeutische radiofarmaca, ATC-code: V10XX04

#### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel 01630 Saint Genis Pouilly Frankrijk

#### Nr. van de vergunning voor het in de handel brengen:

EU/1/17/1226/001

#### Algemene indeling voor de aflevering:

UR

#### Datum product informatie:

Oktober 2017



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

An Advanced Accelerator Applications company

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](mailto:sales@idb-holland.com)

[www.idb-holland.com](http://www.idb-holland.com)

# INHOUD

## ORIGINEEL ARTIKEL

- Klinische toepassing van <sup>18</sup>F-florbetaben amyloid-β PET op de geheugenpolikliniek  
*B. de Kwaasteniet, J. de Klerk, J.P. Esser, T. Raaijmakers* 1878

## ORIGINEEL ARTIKEL

- Thyroid uptake measurements with the CoTI device, accuracy in practical use  
*E. Kranenborg, J. Habraken, C. van Gils, A. Gelderblom, R. van der Boor* 1886

## CASUSBESPREKING

- Diagnostische dilemma's bij okselklierpositieve borstkanker: de nieuwe Nederlandse Borstkanker richtlijn onder een vergrootglas  
*R. Raghoo, L. Pereira Arias-Bouda* 1892

## WOLDRINGPRIJS IN DE KIJKER

- Woldring Prijs 2017: hybride aanpak koppelt radiogeleide chirurgie aan fluorescentie in de operatiekamer 1897

## PROJECT IN DE KIJKER

- De IMPACT-studies: molecular imaging met PET tracers in de oncologie 1900

## PROEFSCHRIFTEN

- Investigating neurobiological mechanisms underlying comorbid cognitive symptoms in psychosis and substance use  
*C. Vingerhoets* 1901

- <sup>123</sup>I-mIBG assessed cardiac sympathetic activity: standardising towards clinical implementation  
*D. Verschure* 1903

- Innovative approaches to understanding the neurobiology of psychosis  
*G. Bakker* 1905

- Tumour characterisation using radiolabelled anti-cancer drugs in NSCLC patients  
*I. Bahce* 1906

- Breast cancer tailored staging using molecular imaging  
*S. Teixeira* 1908

- Multiparameter en multimodale beeldvormende technieken in gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de lever  
*E. ter Voert* 1910

- Side effects after PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE  
*H. Bergsma* 1912

## ABSTRACTS NAJAARSSYMPIOSIUM NVNG

- Technische ontwikkelingen in de radiotherapie 1914

## ADDENDUM

- Workshop Lymfoom: de Lugano classificatie 1917

## DIENST IN DE KIJKER

- Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen 1918

## IN MEMORIAM

- Anne M.J. Paans  
Clemens H.J.M. Ticheler 1920

## CURSUS- EN CONGRESAGENDA

1922

## De PALLAS-reactor

### *Een sprong in het bassin?*

Eind januari bereikte ons het bericht dat de Stichting voorbereiding PALLAS-reactor de aanbestedingsprocedure voor het ontwerp en de bouw van de nieuwe bassinreactor in Petten heeft afgerond. Het Argentijns-Nederlandse bedrijf ICHOS heeft de langdurige procedure - het besluit om de huidige hogefluxreactor (HFR) te vervangen stamt reeds uit 2012 en de aanbestedingsprocedure startte in 2015 - het succesvolst van de drie consortia volbracht en mag de volgende fase in. Volgens voorzitter van der Lugt van de Stichting PALLAS heeft ICHOS laten zien "een zeer capabel bedrijf [te zijn], dat de veiligheid en succesvolle uitvoering van de projecten garandeert, waarbij de vastgestelde deadlines worden gehaald en de overeengekomen budgetten niet overschreden worden". Geruststellend nieuws, want dit brengt de realisatie van de nieuwe reactor en de stabiele productie van medische isotopen weer een stukje dichterbij.

Zaak is echter wel dat er voldoende snelheid in het project blijft zitten om de gestelde deadline van 2025 te halen. Zoals bij alle (grote) projecten, is het niet ondenkbaar dat er een kink in de kabel komt die de oplevering van de nieuwe reactor ernstig vertraagd. Dit zou zeer onwenselijk zijn, omdat het onduidelijk is of de toenemende vraag naar medische isotopen, bij een afnemende productie in de HFR, wel opgevangen kan worden door buitenlandse productie of productie op kleinere schaal.

Daarnaast is een kritische blik op de financiën geen overbodige luxe. De geraamde kosten van het gehele project benaderen een half miljard en de financiering geschiedt gecombineerd publiek-privaat. Stichting PALLAS heeft een, naar eigen zeggen, solide business case in elkaar gezet voor de financiering van het private gedeelte en is nu bezig investeerders te benaderen. Het is uiteraard de vraag welke investeerders dit zullen zijn en welk effect dit heeft op de uiteindelijke marktprijs van de te leveren producten.

Desondanks is dit een hoopvolle ontwikkeling die we de komende jaren op de voet zullen volgen. Hopelijk zal ICHOS zich aan zijn beloften houden... Ondertussen kijken wij in dit Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde (TvNG) naar innovatie op iets kortere termijn (of die al heeft plaatsgevonden): in de huidige editie is er aandacht voor originele artikelen betreffende uptakemetingen en imaging van Alzheimer, een beschrijving van de IMPACT studie over het personaliseren van de behandeling van mammacarcinoom, een casusbespreking die de nieuwe richtlijn mammacarcinoom onder de aandacht brengt en een Dienst in de Kijker over het Canisius-Wilhelmina ziekenhuis in Nijmegen. Bovendien zijn er vele proefschriftsamenvattingen vanuit het hele land: geconcludeerd kan worden dat onze recente oproep zin heeft gehad. Aan promovendi (en hun promotoren) blijft evenwel de boodschap: wij ontvangen zeer graag de samenvatting van uw proefschrift! Verder bespreken wij de abstracts van de afgelopen wetenschappelijke vergadering en is er speciale aandacht voor de Woldring prijs.

Naast inhoudelijke innovatie, is er ook aandacht voor innovatie op esthetisch vlak: sinds het afgelopen thema-nummer is de complete layout van het Tijdschrift vernieuwd. Hopelijk valt dit in de smaak, zo niet, licht ons in, maar de redactie is in elk geval blij met het eindresultaat. Ook heeft onze uitgever hard gewerkt aan een update van de website en

de digitale beschikbaarheid van het TvNG. Hoewel dit proces nog niet geheel afgerond is, zijn de eerste voortekenen hier eveneens gunstig. Wij houden u op de hoogte!

Helaas is het niet louter optimisme: in dit nummer zijn er wederom een tweetal 'In memoriam' voor gerespecteerde collega's die ons recent zijn overleden, Anne Paans en Clemens Ticheler. Wij danken hen voor de inzet voor de Nucleaire Geneeskunde in de afgelopen jaren en de wijze waarop zij innovatie door de jaren heen mede mogelijk hebben gemaakt.

**Ben Bulten en Renato Valdés Olmos**  
**Hoofdredacteurs**

Cover: lateraal temporaal cortex en prefrontaal cortex amyloïd- $\beta$  stapeling in zowel de witte als grijze stof, passend bij een positieve amyloid PET scan.





# Klinische toepassing van $^{18}\text{F}$ -florbetaben amyloïd- $\beta$ PET op de geheugenpolikliniek

B.P. de Kwaasteniet, MD, PhD<sup>1</sup>; J.M.H. de Klerk, MD, PhD<sup>1</sup>; J.P. Esser, MD<sup>1</sup>; T.W.M. Raaijmakers, MD, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Radiologie en Nucleaire geneeskunde en <sup>2</sup>Neurologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

## Abstract

**Kwaasteniet BP, de Klerk JMH, Esser JP, Raaijmakers TWM.**

**Clinical value of  $^{18}\text{F}$ -florbetaben Amyloid- $\beta$  PET in a memory clinic.**

Aggregation of both amyloid- $\beta$  and tau proteins in the brain are considered key processes in the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD), which is the main cause of dementia. Amyloid- $\beta$  can be detected *in vivo* by means of amyloid- $\beta$  PET. This study was the first to investigate the clinical value of  $^{18}\text{F}$ -florbetaben Amyloid- $\beta$  PET in a memory clinic of a primary hospital.

Twenty-four patients  $\leq 70$  years underwent an amyloid- $\beta$  PET scan as an additional diagnostic tool after a standard work-up. Furthermore, patients only underwent a PET scan when the differential diagnosis included both AD and a psychiatric disorder, frontotemporal dementia or vascular dementia. After the amyloid- $\beta$  PET scan the differential diagnosis was re-evaluated. Results showed that the amyloid- $\beta$  PET scan was positive in eleven patients which all were diagnosed with probable AD. The amyloid PET was negative in thirteen patients in which twelve patients were diagnosed with an alternative diagnosis and one patient with possible early onset AD. These findings suggest that amyloid- $\beta$  PET has an additional clinical value in a memory clinic

when there is no consensus of diagnosis after standard work-up in patients with possible AD. Since amyloid- $\beta$  PET has a high negative predictive value an alternative diagnosis can reliably be made in case of a negative amyloid- $\beta$  PET. In patients  $\leq 70$  years with symptoms of mild cognitive impairment or symptoms of dementia typical for AD, a positive amyloid- $\beta$  PET gives a more reliable diagnosis of AD.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2018; 40(1):1878-84**

## Introductie

De ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende vorm van dementie, is een van de grootste uitdagingen in de gezondheidszorg van de 21<sup>e</sup> eeuw (1). De globale prevalentie van dementie is ongeveer 24 miljoen en men verwacht dat de prevalentie tot in ieder geval 2040 elke twintig jaar zal verdubbelen (2).

De afgelopen decennia hebben studies aangetoond dat er een causaal verband is tussen de accumulatie van zowel amyloïd- $\beta$  als tau-proteïnen en neurodegeneratie in het brein (3). De stapeling van deze twee eiwitten wordt beschouwd als het belangrijkste pathofysiologische kenmerk van dementie (4). Verder is aangetoond dat er al pathologische amyloïd- $\beta$  stapeling aanwezig is 20 jaar voor het begin van cognitieve achteruitgang (5). Het ontwikkelen van biomarkers voor het aantonen van amyloïd- $\beta$  in het brein is daarom van groot klinisch

belang om de ziekte van Alzheimer aan te tonen of juist uit te sluiten. Een doorbraak in 2004 maakte het mogelijk om *in vivo* amyloïd- $\beta$  te detecteren door middel van PET met de koolstof-11 ( $^{11}\text{C}$ ) tracer Pittsburgh Compound B (PiB) (6). Meerdere autopsie studies hebben aangetoond dat er een sterke correlatie is tussen ante mortem PiB retentie en de post mortem aanwezigheid van amyloïd- $\beta$  in dezelfde hersenenregio (7). Echter, gezien de 20 minuten halfwaardetijd van  $^{11}\text{C}$  is gebruik van dit isotoop alleen mogelijk in een kliniek met een *on site* cyclotron. Sinds enkele jaren zijn er meerdere fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) gelabelde tracers ontwikkeld waaronder florbetaben, flutemetamol, FDDNP en florbetapir (8). Omdat deze tracers een halfwaardetijd hebben van 110 minuten werd gebruik op grotere schaal mogelijk. Een neuropathologische studie heeft aangetoond dat  $^{18}\text{F}$ -florbetaben PET een negatief voorspellende waarde van 96% en een positief voorspellende waarde van 94% heeft voor de detectie van amyloïd- $\beta$  plaques (4). Echter de positief voorspellende waarde van amyloïd- $\beta$  PET voor het stellen van de diagnose de ziekte van Alzheimer is minder groot (9). De klinische bruikbaarheid van amyloïd- $\beta$  PET is inmiddels onderzocht in meerdere studies die aantoonde dat de diagnose na het maken van amyloïd- $\beta$  PET in 9 tot 55% van de gevallen veranderde, voornamelijk wanneer er grote onzekerheid was over de diagnose (10-14). Verder is amyloïd PET ook

door de EMA en FDA goedgekeurd voor het aantonen of uitsluiten van de aanwezigheid van amyloïd plaques bij patiënten die geëvalueerd worden voor dementie ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Echter, deze patiënten werden allen binnen studieverband onderzocht waarbij strikte in- en exclusie criteria werden gehanteerd. Routinematig gebruik buiten studieverband is nog schaars en de resultaten hiervan zijn in Nederland niet eerder beschreven. In dit onderzoek werd de additionele klinische waarde en toepasbaarheid van <sup>18</sup>F-florbetaben amyloïd-β PET onderzocht in de routine patiëntenzorg van de geheugenkliniek van de afdeling Neurologie van een algemeen ziekenhuis.

## Methode

### Patiënten

Deze studie beschrijft alle patiënten van de polikliniek neurologie die een amyloïd PET ondergingen tussen september 2015 en februari 2017. Hier werden voornamelijk relatief jonge patiënten (70 jaar of jonger) gezien, door een samenwerkingsafpraak met de afdeling geriatrie, alwaar de oudere patiënten werden beoordeeld. In totaal worden jaarlijks ongeveer tweehonderd patiënten op de geheugenpolikliniek neurologie beoordeeld. Alle patiënten hadden klachten van cognitieve aard (geheugenklachten, traagheid, initiatiefverlies, concentratiestoornissen, problemen met taal of spraak, oriëntatieproblemen, problemen met executieve functies, of persoonlijkheidsveranderingen) die leiden tot problemen in het dagelijks functioneren, op hun werk, in relaties en/of in de algemene dagelijkse levensverrichtingen. De patiënten kregen conform de richtlijn dementie (<https://richtlijndatabase.nl>) een standaard work-up bestaande uit een anamnese, hetero-anamnese, neurologisch

onderzoek, laboratoriumonderzoek, MRI-cerebrum en neuropsychologisch onderzoek minimaal bestaande uit MMSE (Mini Mental State Examination) en/of MoCa (Montreal Cognitieve Assessment), kloktekentest, FAB (Frontal Assessment Battery), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en op indicatie een K-SNAP (Kaufman - Short Neuropsychological Assessment Procedure) of een *trail making test*. Daarnaast werden op indicatie EEG, liquoronderzoek, en SPECT of FDG PET toegevoegd. Op basis van deze work-up werd conform de diagnostische criteria in de richtlijn een (voorlopige) waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld. Indien er twijfel bleef bestaan over de diagnose na standaard work-up werd bij de beschreven patiënten additioneel een amyloïd-β PET vervaardigd. Bij sommige patiënten vond dit plaats naast liquoronderzoek, bij anderen werd gekozen voor amyloïd-PET zonder liquoronderzoek (bij angst of contra-indicaties voor lumbaalpunctie). Bovendien werd alleen gekozen voor een amyloïd PET indien dit diagnostisch van aanvullende waarde zou zijn. Dit betekende ten eerste dat in principe alleen patiënten van 70 jaar of jonger in aanmerking kwamen. Bij één zeer vitale patiënt zonder comorbiditeit van 72 jaar werd een uitzondering gemaakt. Ten tweede moest er sprake zijn van een differentiaaldiagnose met de ziekte van Alzheimer en een PET-negatieve alternatieve diagnose (tabel 1). Er werd geen amyloïd PET verricht bij twijfel tussen Alzheimer en Lewy body dementie (DLB) of Parkinson dementie, aangezien amyloïd PET bij al deze diagnoses positief kan zijn.

### Bepaling van de toegevoegde klinische waarde

Na het maken van de florbetaben amyloïd-β PET werd de differentiaaldiagnose opnieuw geëvalueerd en werd een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld.

Vervolgens werd bepaald bij hoeveel patiënten met een positieve amyloïd-β PET de diagnose ziekte van Alzheimer werd gesteld en bij hoeveel patiënten met een negatieve amyloïd-β PET een alternatieve diagnose werd gesteld.

### PET scan en interpretatie

De <sup>18</sup>F-florbetaben PET scans werden gemaakt op een Siemens PET/CT scanner (Siemens, Nederland). De <sup>18</sup>F-florbetaben PET tracers werden geleverd door Piramal Healthcare, UK. Negentig minuten na injectie van 300 ± 30 MBq <sup>18</sup>F-florbetaben werd een low-dose CT verricht ter attenuatiecorrectie en direct daarna een twintig minuten durende PET scan. Alle scans werden gecontroleerd op beweging waarna frames werden gesommeerd om een statische opname te verkrijgen.

De scans werden visueel beoordeeld door een nucleair geneeskundige en indien er twijfel was werd een tweede nucleair geneeskundige gevraagd de scan mede te beoordelen. De scans werden dichotoom gescoord (amyloïd-β positief of negatief) op basis van vier verschillende hersenregio's: lateraal temporale cortex, prefrontale cortex, posterior cingulate cortex/precuneus en pariëtale cortex. Als één of meer van deze regio's positief waren werd de amyloïd-β scan als positief afgegeven. Alleen wanneer alle vier de hersenregio's negatief waren was de amyloïd-β scan negatief (figuur 1). De nucleair geneeskundigen die de amyloïd-β PET scans beoordeelden hadden met goed resultaat een gecertificeerd trainingsprogramma gevolgd in het VU medisch centrum te Amsterdam.

## Resultaten

### Patiënten

De demografische en klinische karakteristieken van de patiënten worden gepresenteerd in tabel 1 en tabel 3. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en 48% van de patiënten was

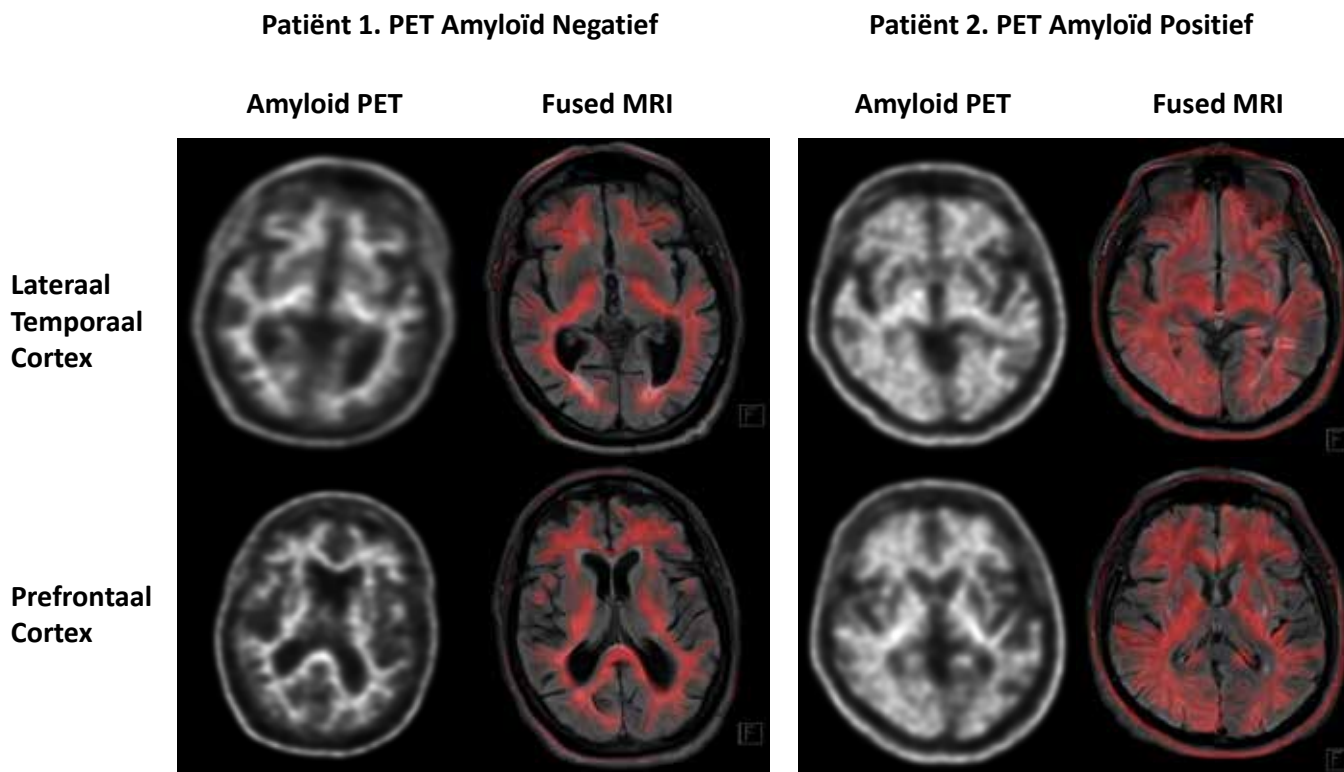


Figure 1. <sup>18</sup>F-florbetaben amyloid-β PET beelden en gefuseerde beelden van <sup>18</sup>F-florbetaben PET activiteit met MRI. Patiënt 1 laat in de lateraal temporaal cortex en prefrontaal cortex een normale verdeling van amyloid zien in de witte stof en afwezige amyloid stapeling in de grijze stof, passend bij een negatieve amyloid-β PET. Patiënt 2 laat in de lateraal temporaal cortex en prefrontaal cortex amyloid-β stapeling zien in zowel de witte als grijze stof, passend bij een positieve amyloid PET scan.

Tabel 1. Demografische, klinische karakteristieken en differentiaal diagnoses voor <sup>18</sup>F-florbetaben amyloid-β PET.

pre-PET diagnose	n=24
leeftijd (jaar ± SD )	64 ± 6
geslacht, vrouw	11 (48%)
MMSE (± SD )	25 ± 4.6
pre-PET differentiaaldiagnose	13 AD of depressieve stoornis/burn-out 1 AD of schizofrenie 1 AD of somatoforme stoornis 4 AD of FTD 1 AD of vasculaire dementie 1 AD of Korsakov 2 AD of aspecifieke cognitieve klachten/functionele klachten/normale veroudering 1 AD of NAH

SD: standaard deviatie, MMSE: mini mental state examination, FTD: frontotemporale dementie, AD: ziekte van Alzheimer, NAH: niet-aangeboren-hersenletsel.

Tabel 2. Klinische diagnose na <sup>18</sup>F-florbetaben amyloid-β PET.

post-PET diagnose	positief n=11	negatief n=13
	11 AD	6 depressieve stoornis/burn out 1 schizofrenie 2 FTD 1 FTD (PPA) 1 specifiek/functioneel/normale veroudering 1 NAH 1 beginnende AD

FTD: frontotemporale dementie, PPA: primair progressieve afasie, AD: ziekte van Alzheimer, NAH: niet-aangeboren-hersenletsel



Tabel 3. Demografische en klinische gegevens per patiënt.

geslacht	leeftijd	scores MRI cerebrum	MMSE	pre-PET diagnose	PET amyloïd	post-PET diagnose
V	68	GCA 1 MTA 1 Fazekas 2	21	AD of schizofrenie	neg	schizofrenie
M	63	GCA 1 MTA 1 Fazekas 1	24	AD of depressieve stoornis	pos	AD
V	69	GCA 2 MTA 2 Fazekas 2	27	AD of FTD	neg	FTD
V	60	GCA 2 MTA 3 Fazekas 1	- *	AD of somatoforme stoornis	pos	AD
V	68	GCA 2 MTA 3 Fazekas 1	22	AD of depressieve stoornis	neg	beginnende AD
V	68	GCA 1 MTA 1 Fazekas 1	26	AD of FTD (PPA)	neg	FTD (PPA)
V	62	CT cerebrum: matige globale atrofie geen hippocampus atrofie	8**	AD of depressieve stoornis	pos	AD
M	69	GCA 1 MTA 1 Fazekas 1	25	AD of normale veroudering	pos	AD
M	72	GCA 2 MTA rechts 0, MTA links 1 Fazekas 0	27	AD of depressieve stoornis	pos	AD
M	64	GCA 1 MTA 0 Fazekas 0	28	AD of depressieve stoornis	pos	AD
M	52	GCA 0 MTA 0 Fazekas 0	28	AD of NAH	neg	NAH
M	66	GCA 1 MTA 1 Fazekas 1	25	AD of FTD	neg	FTD
V	62	GCA 1 MTA niet bekend (geen coronale T1) Fazekas 0	30	AD of depressieve stoornis	neg	depressieve stoornis

>>

M	70	GCA 0 MTA 1 Fazekas 2-3	23	AD of vasculaire dementie	pos	AD
M	67	GCA 1 MTA 1 Fazekas 1	28	AD of depressieve stoornis	neg	depressieve stoornis
V	70	GCA 1 MTA 0-1 Fazekas 1	27	AD of depressieve stoornis FTD?	neg	depressieve stoornis
M	65	GCA 0 MTA 0 Fazekas 0	28	AD of aspecifiek/normale veroudering	neg	aspecifiek/n ormale veroudering
M	54	GCA 0 MTA 0 Fazekas 0	30	AD of depressieve stoornis	neg	depressieve stoornis
M	69	GCA 1 MTA 2 Fazekas 0	24	AD of FTD (PPA)	pos	AD
V	56	GCA 0 MTA 1 Fazekas 0	22	AD of Korsakov	pos	AD
V	58	GCA 1 MTA 0-1 Fazekas 1	21	AD of depressieve stoornis	pos	AD
V	48	GCA 0 MTA 0 Fazekas 0	27	AD of depressieve stoornis	neg	depressieve stoornis
V	64	GCA 0 MTA 1 Fazekas 1	27	AD of depressieve stoornis	pos	AD
M	61	GCA 0 MTA 0 Fazekas 1-2	29	AD of burn-out	neg	burn-out

FTD: frontotemporale dementie  
PPA: primair progressieve afasie  
AD: ziekte van Alzheimer  
NAH: niet-aangeboren-hersenletsel  
GCA: Global Cortical Atrophy  
MTA: Medial Temporal lobe Atrophy

\*Vanwege afasie kon er geen MMSE worden afgenomen.

\*\*MMSE niet goed uitvoerbaar vanwege afasie.

vrouw. De gemiddelde MMSE score van de patiënten was 25. Bij één patiënt was de MMSE niet af te nemen vanwege ernstige afasie.

### Klinische diagnose na <sup>18</sup>F-florbetaben PET

Bij alle patiënten bleek de amyloïd PET goed uitvoerbaar. De klinische diagnose na <sup>18</sup>F-florbetaben PET werd gepresenteerd in tabel 2. Bij elf patiënten was de amyloïd PET positief. Bij hen werd in alle gevallen de ziekte

van Alzheimer het meest waarschijnlijk geacht. Bij dertien patiënten was de amyloïd PET negatief, desondanks werd bij één patiënt de waarschijnlijkheidsdiagnose beginnende ziekte van Alzheimer gesteld. Bij zeven patiënten werd een primair psychiatrische verklaring van de klachten waarschijnlijk geacht (depressieve stoornis, burn-out of schizofrenie), verder werden frontotemporale dementie (FTD, drie maal), cognitieve stoornissen bij

niet-aangeboren hersenletsel en het syndroom van Korsakov vastgesteld.

### Discussie

Deze studie onderzocht de toegevoegde klinische waarde van <sup>18</sup>F-florbetaben amyloïd-β PET op de geheugenpolikliniek van de afdeling neurologie in het Meander Medisch Centrum. Het routinematig gebruik van amyloïd PET in de dagelijkse klinische praktijk is in Nederland nog niet eerder beschreven. Deze

studie toonde aan dat amyloïd- $\beta$  PET een goede toegevoegde waarde heeft in de klinische praktijk bij patiënten met verdenking op de ziekte van Alzheimer maar met twijfel over de diagnose na standaard work-up. Amyloïd- $\beta$  PET kan de differentiaaldiagnose versmallen, met name daar waar het gaat om het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en psychiatrische aandoeningen.

Bij twaalf van de dertien patiënten met een negatieve amyloïd- $\beta$  PET werd een andere diagnose dan de ziekte van Alzheimer gesteld. Een recente studie toonde aan dat florbetaben amyloïd- $\beta$  PET een zeer hoge negatief voorspellende waarde heeft voor het uitsluiten van de ziekte van Alzheimer (4). Deze post mortem histopathologische studie bij 74 patiënten vond een negatief voorspellende waarde van 96% en een positief voorspellende waarde van 94% voor de detectie van amyloïd- $\beta$  plaques in het brein met amyloïd- $\beta$  PET. Bij de twaalf patiënten met een negatieve amyloïd- $\beta$  PET kon dan ook met hoge mate van zekerheid een alternatieve diagnose worden gesteld.

Desondanks werd bij één patiënt met een negatieve amyloïd- $\beta$  PET toch de waarschijnlijkheidsdiagnose beginnende Alzheimer gesteld. Bij neuropsychologisch onderzoek werden stoornissen gezien op het gebied van geheugen, oriëntatie, taal en abstractievermogen. Verder liet MRI van de hersenen forse atrofie van de hippocampus zien. Het verdere aanvullende onderzoek en een sterk positieve familieanamnese wees in de richting van de ziekte van Alzheimer. Het verdere klinische verloop is tot op heden eveneens passend bij Alzheimer.

Bij alle patiënten met een positieve amyloïd- $\beta$  PET werd de waarschijnlijkheidsdiagnose ziekte van Alzheimer gesteld. Er werd gekozen om een relatief jonge groep

te includeren met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar. Meerdere studies hebben inmiddels aangetoond dat stapeling van amyloïd plaques ook bij gezonde controles voorkomt (15-17). Een recente meta-analyse bij gezonde controles toonde aan dat amyloïd- $\beta$  stapeling toeneemt met de leeftijd, met 10% pathologische amyloïd- $\beta$  stapeling bij een leeftijd van 50 jaar en 44% bij leeftijd van 90 jaar (16). Dit suggereert dat amyloïd- $\beta$  PET vooral toegevoegde waarde heeft bij patiënten met klinische symptomen die kunnen passen bij *early onset dementia*.

Bij drie patiënten was er twijfel tussen de ziekte van Alzheimer en FTD. Meerdere studies hebben aangetoond dat met amyloïd- $\beta$  PET betrouwbaar onderscheid gemaakt kan worden tussen de ziekte van Alzheimer en FTD (17,18). Kobilecki et al lieten zien dat de grijze stof  $^{18}\text{F}$ -florbetapir uptake waarden significant hoger waren bij AD patiënten ten opzichte van FTD patiënten en gezonde controles. Echter, in een meta-analyse werd bij toenemende leeftijd toenemende amyloïd- $\beta$  stapeling gezien bij FTD patiënten (17). Gezien de relatief jonge leeftijd van de drie patiënten kon daarom toch met redelijke zekerheid worden gedifferentieerd tussen beide ziekten.

Pathologische amyloïd- $\beta$  stapeling komt ook voor bij de ziekte van Parkinson, DLB en cerebrale amyloïd- $\beta$  angiopathie (CAA). Bij een positieve amyloïd- $\beta$  PET bij patiënten ouder dan zestig jaar moet men er dus op bedacht zijn dat er ook sprake kan zijn van CAA, ziekte van Parkinson en DLB. Derhalve werd bij onze patiënten met klinische verdenking op een van deze ziektebeelden niet gekozen voor een amyloïd PET.

Het is aangetoond dat liquoronderzoek zowel een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft voor het aantonen van de ziekte van Alzheimer bij patiënten met *mild cognitive impairment* als een hoge negatief

voorspellende waarde bij verdenking ziekte van Alzheimer (1). Het voordeel van liquoronderzoek is dat tegelijkertijd informatie over (gefosforyleerd) tau eiwit wordt verkregen. Echter, het voordeel van amyloïd- $\beta$  PET ten opzichte van liquoronderzoek is dat het niet invasief en goed uitvoerbaar is, en dat er geen contra-indicaties zijn zoals gebruik van antistollingsmiddelen. Ook zijn patiënten niet altijd bereid een lumbaalpunctie te ondergaan. Een ander voordeel van amyloïd- $\beta$  PET is dat het in sommige gevallen additionele informatie kan bieden als neuropsychologisch onderzoek gehinderd wordt door bijvoorbeeld afasie, een taalbarrière of psychiatrische klachten met daarbij verminderde inzet en concentratie. Ook is het uitvoeren van neuropsychologisch onderzoek door een psycholoog vaak kostbaar en leidt het niet altijd tot een duidelijke typering van demencie. Op dit moment wordt er nog onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van amyloïd PET (9), maar het is al wel gebleken dat een amyloïd PET scan kan voorkomen dat een patiënt voor een tweede of derde opinie wordt verwezen (9).

## Conclusie

Deze studie liet een goede toegevoegde waarde zien van  $^{18}\text{F}$ -florbetaben amyloïd- $\beta$  PET in een geheugenklinik in een algemeen ziekenhuis bij patiënten met twijfel over de diagnose na standaard work-up. Gezien de hoge negatief voorspellende waarde kan amyloïd- $\beta$  PET met grote betrouwbaarheid de ziekte van Alzheimer uitsluiten. Dit is met name van belang bij patiënten met cognitieve klachten ten gevolge van psychiatrische/psychologische aandoeningen. Tevens kan amyloïd- $\beta$  PET met redelijke betrouwbaarheid differentiëren tussen de ziekte van Alzheimer en FTD en tussen Alzheimer en cognitieve klachten bij alcoholabusus en andere vormen

van niet-aangeboren hersenletsel. Verder is amyloïd-β PET goed uitvoerbaar, niet-invasief, werd het als niet-belastend ervaren en kan het een tweede of derde opinie in een ander ziekenhuis voorkomen. Gezien de goede beschikbaarheid van <sup>18</sup>F-gelabelde amyloïd-β PET tracers in alle ziekenhuizen met een PET scanner lijkt amyloïd-β PET daarom een geschikt onderzoek om bij geselecteerde patiënten toe te passen in de dagelijkse praktijk van een geheugenkliniek.

[b.kwaasteniet@gmail.com](mailto:b.kwaasteniet@gmail.com) ♦

### Referenties

- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505-17
- Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8)
- Karran E, Mercken M, de SB. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(9):698-712
- Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(8):964-74
- Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):e-16
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19
- Cohen AD, Rabinovici GD, Mathis CA, et al. Using Pittsburgh Compound B for in vivo PET imaging of fibrillar amyloid-beta. *Adv Pharmacol*. 2012;64:27-81
- Vlasko AG, Benzinger TL, Morris JC. PET amyloid-beta imaging in preclinical Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(3):370-9
- Scheltens P, Zwan M, Ossenkoppele R, et al. [Amyloid PET imaging in patients with Alzheimer's disease]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161(0):D808.
- Frederiksen KS, Hasselbalch SG, Hejl AM, et al. Added Diagnostic Value of (11)C-PiB-PET in Memory Clinic Patients with Uncertain Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2(1):610-21
- Mitsis EM, Bender HA, Kostakoglu L, et al. A consecutive case series experience with [18 F] florbetapir PET imaging in an urban dementia center: impact on quality of life, decision making, and disposition. *Mol Neurodegener*. 2014;9:10
- Ossenkoppele R, Prins ND, Pijnenburg YA, et al. Impact of molecular imaging on the diagnostic process in a memory clinic. *Alzheimers Dement*. 2013;9(4):414-21
- Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P, et al. Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:497-511
- Zwan MD, Bouwman FH, Konijnenberg E, et al. Diagnostic impact of [18F]flutemetamol PET in early-onset dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):2
- Chetelat G, La JR, Villain N, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:356-65
- Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1924-38
- Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(19):1939-49
- Kobylecki C, Langheinrich T, Hinz R, et al. 18F-florbetapir PET in patients with frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *J Nucl Med*. 2015;56(3):386-91



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](http://www.for-med.nl)





# Thyroid uptake measurements with the CoTI device, accuracy in practical use

E.J. Kranenborg<sup>1</sup>, Ir. J.B.A. Habraken<sup>2</sup>, C.A.J. van Gils<sup>2</sup>, A.E. Gelderblom<sup>1</sup>, R. van der Boor<sup>1</sup>

St. Antonius Hospital, Utrecht/Nieuwegein, The Netherlands, Departments of Nuclear Medicine<sup>1</sup> and Medical Physics<sup>2</sup>

## Abstract

The CoTI is a small and portable device, with two detectors placed in a collar, for thyroid radionuclide uptake measurements. The influence of patient movement or suboptimal positioning was not yet known. Therefore, this study examined the accuracy of performing thyroid uptake measurements with the CoTI, particularly regarding detector positioning. Two preliminary tests were performed to determine the maximum shift in collar position due to patient movement ( $n=8$ ) and intra-operator variability ( $n=10$ ). A third preliminary test ( $n=23$ ) was performed to determine the maximum shift necessary to achieve the highest count rate. Based on the maximum shifts found in the preliminary tests, a patient test ( $n=25$ ) was done to examine the effect on the count rate. The count rate was measured with the collar in standard position and after shifting it in four different directions, which was then compared to the standard position. The preliminary tests show a maximum shift of the collar of 1 cm cranial and 2 cm in all other directions. The patient test shows a decrease in average count rate at two cm right shift (90.6%), two cm left shift (91.8%) and one cm cranial shift (77.0%). A two cm caudal shift shows an increase (122.1%) in average count rate. So, in practical use of the CoTI a difference in count rate can occur.

A more adaptable collar and strict positioning procedure will improve the accuracy of thyroid uptake measurements using the CoTI.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2018; 40(1):1886-90**

## Introduction

The thyroid is an important endocrine gland, situated in the neck in front of the larynx. To produce tetraiodothyronine (T4) and triiodothyronine (T3) hormones, the thyroid needs iodine. Thyroid cells extract and concentrate iodine from plasma. Radioactive iodine, such as I-123 or I-131, is also taken up from the blood into the thyroid follicular cells (1). Therefore it is possible to visualize the thyroid function and possible abnormalities such as Graves' disease.

When administering a higher dose of radioactive iodine, it is also possible to use this not only for diagnostic but also for therapeutic purposes. Oral administration of I-131 has been used to treat benign abnormalities of the thyroid since the 1940's (1). In most hospitals or institutes, the iodine uptake in the thyroid is measured before treatment using I-123 or I-131. The thyroid uptake is measured 6 and 24 hours after administration of the iodine capsule. These measurements are used to calculate the right therapeutic dose for an effective treatment (2).

The CoTI (Collar Therapy Indicator) is a recently developed device to measure gamma radiation in the thyroid. It is a small and portable device with very little inconvenience for the patient during measurements. It is already shown that the CoTI is technically a suitable device to measure gamma radiation. A previous study with the CoTI demonstrates a good correlation between thyroid uptake measured with the CoTI compared to thyroid uptake measured with a gamma camera (3). However, the practical use was not yet examined. The hypothesis for this study was that patient movement, suboptimal positioning of the collar or the predefined location of the detectors in the collar could cause differences in detector positioning. It was not yet known whether this would have a large influence on the measured count rate.

## Material

The CoTI consists of two small detectors, a collar, a control unit and a tablet. Each detector contains a single Silicon Photo-Multiplier (SiPM) device with a CsI(Tl) scintillation crystal, to measure gamma radiation. The active detection surface in each detector is 3x3 mm<sup>2</sup>. One detector module is shown in figure 1. The collar is made from soft, disposable material and has two predefined spaces to place both detectors in the collar. The collar can easily be placed around the patients neck and fixed with velcro at each end of the collar, this is shown in figure 2. In the middle of the collar, there is a little notch to indicate the exact middle between the detectors. Both

detectors are connected with the control unit through a small cable. The control unit collects data and sends it wirelessly to the tablet, where it is stored and can be displayed. This tablet also contains the program to plan, start and end the measurements with the CoTI. Usually, the average of both detectors is used as result for CoTI measurements. Therefore, combining the counts of both detectors is also done in this study.

## Methods

To determine the accuracy of CoTI measurements during practical use, three preliminary tests were performed followed by a patient test. All tests in this study were done prospectively. In the first and second preliminary test, patient movement and intra-operator variability of the collar positioning was determined. In the third preliminary test, the accuracy of the predefined position of the detectors in the collar was determined. The results of the preliminary tests were used in the following patient test. Aim of the patient test was to examine whether and how much a difference in detector position influences the amount of measured counts. All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and all subjects signed an informed consent form.

### *Preliminary test I: shift of the*



Figure 1. Detector module (3).



Figure 2. Collar (3).

### *collar during patient movement*

Eight volunteers were included with no exclusion criteria, to perform a series of movements while they were wearing the collar. First, the collar was placed around the volunteers neck in a standard position. The position of the notch in the middle of the collar was marked with a pencil on the volunteers neck. Then the volunteers had to read an instruction sheet and perform all the movements described on the sheet. This included reaching out to open a cabinet door, bending over to pick up something, writing, reading, shrugging and nodding 'yes' and 'no'. These movements were based on practical things a patient might want to do while wearing the collar for a longer period of time. After performing the series of movements the position of the collar was marked again. The collar was then removed and the distance between the marked points was measured both in vertical en horizontal direction. Finally, the maximum of the results was determined.

### *Preliminary test II: difference in collar position due to intra-operator variability*

Ten volunteers were included with

no exclusion criteria. The collar was first placed in a standard position around the neck. This position was marked on the skin with a red pencil. The collar was then removed and the volunteer himself had to put on and off the collar ten times. Every time, the position of the collar was marked with a black pencil. The distance between the ten black points and the red point was measured both in vertical and horizontal direction. Finally, the maximum of the results was determined.

### *Preliminary test III: accuracy of predefined detector position*

In the third preliminary test the accuracy of the predefined position of the detectors in the collar was examined. In order to examine this, the shift of the collar necessary to place the detectors directly above the thyroid was determined. A total of 23 patients scheduled for thyroid measurements were included, with no exclusion criteria. First, the collar was put on in a standard position and this position was marked. Then the collar was slowly moved over the anterior neck to search the highest count rate. It was assumed that in this position the detector was directly above the thyroid lobe. The position with the highest count rate was marked on the skin. This was done both for the right detector above the right thyroid lobe and the left detector above the left thyroid lobe. The distance between the marked points of the standard position and the positions with the highest count rate were measured both in vertical en horizontal direction. Finally, the maximum of the results was determined.

### *Patient test*

In the patient test the effect of a change of collar position on the measured count rate was examined. The maximum values found in the preliminary tests were examined, as worst case scenario, in order to know

if all possible shifts stay within an acceptable range of measured count rates. A right, left and caudal shift were all rounded off to 2 cm and a cranial shift was rounded off to 1 cm. 25 patients scheduled for Iodine-123 uptake scan were included, with no exclusion criteria, two male and 23 female with a mean age of 60 years, range 26 - 88 years. First, the count rate was measured with the collar in the standard position. Then the count rate was measured with the collar shifted respectively two cm to the right, two cm to the left, two cm caudal and one cm cranial. The count rates of the four positions were compared to the count rate of the standard position. The count rate of the standard position was set as 100%. The count rates of the other positions were calculated as a percentage of the standard position. Finally, the average

with the standard deviation of the results was calculated.

**Results**

*Preliminary tests*

The maximum values found in preliminary test I (patient movement), preliminary test II (intra-operator variability) and preliminary test III (detector position) are shown in table 1. The maximum right shift, left shift and cranial shift of respectively 1.6 cm, 2.0 cm and 2.2 cm were all rounded off to 2 cm. The maximum caudal shift of 0.8 cm was rounded off to 1 cm.

*Patient test*

The results of the patient test are shown in table 2. The count rate of the standard position was set as 100%. The count rate of the other positions were then calculated as a percentage of the standard position. The results

show the average values of all patients with the standard deviation. A right shift, left shift and cranial shift of the collar lead to an average decrease of count rate of respectively 9%, 8% and 26%. A caudal shift leads to an average increase of count rate of 12%.

**Discussion**

The CoTI is a recently developed device for thyroid measurements. In this study the accuracy of the CoTI device during practical use was examined, especially regarding detector positioning.

The effect on the count rate at different detector positions, was measured in 25 patients. If more measurements were done, the average of the results would have been more reliable. Especially the results of a caudal and cranial shift show a reasonable large standard deviation. In the preliminary tests 8, 10 and 23 volunteers and patients were used. Although this is a limited number as well, it was reliable enough to assess the maximum shifts of the collar in practical use.

In preliminary test I the shift of the collar due to patient movement was examined, using an instruction sheet to let the volunteers perform a series of movements. This instruction sheet made sure that the volunteers were not too careful while wearing the collar for the test and it controlled the kind of movements the subjects had to perform. Furthermore, the movements were based on practical things a patient might want to do while wearing the collar, so the test would be as realistic as possible.

In preliminary test III the accuracy of the predefined position of the detectors in the collar was examined, by slowly moving the collar over the anterior neck of the patients to search the highest count rate. This was done by observing the live count rate on the CoTI tablet. However, the live count

Table 1. Results preliminary tests

	Max. right shift (cm)	Max. left shift (cm)	Max. caudal shift (cm)	Max. cranial shift (cm)
Preliminary test I	0.3	1.0	0.1	0.8
Preliminary test II	1.6	1.9	1.9	0.6
Preliminary test III	1.5	2.2	2.0	0.0

Shift of the collar, relative to the standard position, measured in cm. Of all obtained data, only the maximum value of every different direction is shown. This is done for all three preliminary tests.

Table 2. Results patient test

	Standard position	2 cm right shift	2 cm left shift	2 cm caudal shift	1 cm cranial shift
Average (relative count rate)	100%	91%	92%	112%	74%
Standard deviation	-	5.9	8.4	20.3	14.4

The count rate (cts/sec) was measured with the CoTI at five different positions in every patient. The measured count rate also depends on the radiation dose and the thyroid physiology of every patient. In order to exclude this patient dependent variables, the measured count rate was transferred to a relative value instead of an absolute value. The count rate of the standard position was set as 100% and the count rates of the four other positions were calculated as a percentage of the standard position. This was done for every patient separately. This way, the data of all patients can be compared. In this table, the average of all results is shown, with the standard deviation.

rate sometimes fluctuates somewhat. Therefore it wasn't always easy to precisely determine the position with the highest count rate. It may have been more accurate to perform a real measurement with the CoTI, to have a reliable average count rate. However, the amount of time needed to take measurements at a lot of different positions would have taken an unreasonably long time and would impose too much on the patients.

The results of preliminary test I show a shift of the collar towards the left side of the neck more often than towards the right side. The cause might be found in the volunteers being right handed or left handed. While reaching out to open a cabinet door and while writing, a person uses one hand only. If you use your arm and hand, you also raise your shoulder a bit. This could push the collar toward the other side of your neck. Since most people are right handed, the collar would be moved more towards the left side of the neck.

The results of preliminary test II show far less shift of the collar in cranial direction (max. 0,6 cm) than in caudal direction (max. 1.9 cm). There is no striking difference between right and left shift. A possible explanation for the difference between a cranial and caudal shift, might be found in the procedure in which the volunteers had to put on the collar themselves. The volunteers might have had the tendency to put on the collar in a way which felt more comfortable for them. Placing the collar more caudal, gives more space to move your head and might feel less tight. Furthermore, the vertical shift seems to be less at the last four volunteers. However, it is not possible for this to be caused by a learning effect, because all volunteers had to put on the collar themselves. Every volunteer had never done this before and got exactly the same instructions. And this effect is not seen

at the corresponding horizontal shift for these four volunteers. So, it must be based on coincidence.

The results of preliminary test III show only a caudal shift of the collar, no cranial shift at all. Because the collar always had to be shifted more caudal to get a higher count rate, it is likely that the position of the collar and the detectors is consistently too high. So, it would be better if the predefined position of the detectors are replaced more caudal in the collar.

The results of the patient test show at a right and left shift a decrease of measured count rate less than 10%. A 10% deviation is often considered an acceptable range. Based on this standard, a horizontal shift has no significant influence on the count rate and needs no special adaption of the collar or in positioning procedure. A vertical shift however shows a deviation in count rate of more than 10% (caudal 12% increase and cranial 26% decrease). So, especially a placement of the collar too far cranial can lead to an underestimation of thyroid uptake and consequently a calculation of a therapy dose which is too high. Therefore it is important to give sufficient attention to the vertical placement of the collar.

A possible improvement of the collar might be to make it broader in vertical direction. This way the collar is placed more tightly around the full length of the patients neck and therefore less likely to shift in vertical direction. Additionally, it may also be useful to have different collars in various sizes. This way, the collar with the best fit to the patients neck can be chosen.

Another possible improvement of the collar might be to have more options in the collar where the detectors can be placed. The collar has two predefined spaces to place both detectors in the collar. It would be better if there is not one space for

I-131 therapy can be used in primary hyperthyroidism and non-toxic (multi)nodular goiter. According to the recently published Procedure Guidelines Nuclear Medicine 2016, the I-131 dose should be calculated based on thyroid volume, thyroid iodine uptake (24-h uptake) and the iodine turnover in the thyroid. Thyroid volume and thyroid iodine uptake is calculated per individual patient. But the iodine turnover, indicated with conversion factor  $k$ , is a general value. More knowledge about the actual iodine turnover for individual patients, will improve the quantification of the radiation dose and could aid to achieve euthyroidism. The Collar Therapy Indicator (CoTI) is a new device that measures the iodine uptake (curve) of the thyroid in individual patients and could therefore improve radionuclide therapy. Because the CoTI is a new device, it is important to examine whether it is accurate. Several studies with the CoTI have already been done. This study particularly investigated the influence of movement during practical use of the CoTI.

each detector, but the possibility to press out some of the collars material to create a space for a detector at any desired position. This would make it possible to adapt the placement of the detectors to every individual patient in such a way that the detectors can always be placed directly above the thyroid.

A different study with the CoTI by Brinks et al has been done in which the I-131 thyroid uptake curve has been measured, by performing multiple measurements during several days after oral administration of a I-131 therapy capsule. The results of the study by Brinks et al show some

dispersion in data points, but with an overall consistency which made it possible to draw a reliable curve through the data points (3). So, the little dispersion in data points confirms that the placement of the collar can easily vary which leads to a difference in measured count rate, as shown in the results of this study. However, the study by Brinks et al also shows that it is still possible to calculate a reliable uptake curve despite some difference in measured count rate. The variation in count rate, caused by shift of the collar or difference in positioning, is averaged when performing a lot of measurements in a patient.

However, when using the CoTI to calculate the thyroid uptake previous to Iodine therapy, only one or two measurements (6 hour and 24 hour uptake) are done. In this case, a difference in measured count rate could have a serious impact on the calculated uptake and consequently

the calculated therapy dose. Therefore, it is very important to follow a strict positioning procedure and use a collar which is sufficiently adaptable to the patient.

### Conclusion

The placement of the collar can easily vary and the detectors are not always in the optimal position. Both aspects lead to a difference in count rate, which affects the calculated uptake. A more adaptable collar and strict positioning procedure will improve the accuracy of thyroid uptake measurements using the CoTI.

### Disclosure

The authors have nothing to disclose.

### Acknowledgements

The authors acknowledge AG Medical for supplying the CoTI device for this study.

[e.kranenborg@antoniusziekenhuis.nl](mailto:e.kranenborg@antoniusziekenhuis.nl) ♦

### References

1. Stokkel MPM, Junak DH, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2010;37:2218-28
2. van Gils K, Brinks P, Lavalaye J, Verberne HJ, Habraken JBA. A method to measure the absorbed dose of the thyroid during I-131 therapy, using a collar detector system and a SPECT acquisition. *Medical Physics* 2017 doi: 10.1002/mp.12472
3. Brinks P, van Gils K, Kranenborg E, et al. Measuring the actual I-131 thyroid uptake curve with a collar detector system: a feasibility study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2016:1-6

**Verkorte SPC LYMPHOSEEK® 50 microgram**  
**Naam van het geneesmiddel** Lymphoseek 50 microgram, kit voor radiofarmaceutisch preparaat. **Naam en adres van de vergunninghouder** Norgine B.V., Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam Nederland. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** 50 microgram tilmanocept. De radionuclide maakt geen deel uit van de kit. **Farmacotherapeutische groep** diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie **Farmacaceutische vorm** Kit voor radiofarmaceutisch preparaat. **Indicaties** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Radioactief gelabelde Lymphoseek is geïndiceerd voor beeldvorming en intra-operatieve detectie van afvoerende schildklierklieren (sentinel nodes) bij een primaire tumor bij volwassen patiënten met borstkanker, melanoom of gelokaliseerd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte. Uitwendige beeldvorming en intra-operatieve beoordeling kunnen worden uitgevoerd met behulp van een apparaat voor gammadetectie. **Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het radioactief gelabelde farmacon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik** **Potentieel voor overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties** Er moet altijd rekening gehouden worden met het mogelijke risico op overgevoelighedsreacties waaronder ernstige, levensbedreigende of fatale anafylactische / anafylactoïde reacties. Indien overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moet, indien nodig, intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om in noodgevallen onmiddellijk maatregelen te kunnen treffen moeten de juiste geneesmiddelen en apparatuur zoals een endotracheale canule en een beademingsapparaat binnen handbereik zijn. **Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding** Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen. **Nier- en leverfunctiestoornissen** De baten-risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Zelfs wanneer de dosis van 74 MBq (2,0 mCi) helemaal niet geïmmineerd zou worden, zou de geschatte stralingsdosis die de patiënt toegediend krijgt niet hoger zijn dan 0,69 mSv. **Voorbereiding van de patiënt** De patiënt moet vóór aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden aangespoord om in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk de blaas te legen om de straling te verminderen. **Speciale waarschuwingen** Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen 'natriumvrij'. **Bijwerkingen** In klinische proeven met 553 patiënten waren de meest voorkomende bijwerkingen: irritatie op de injectieplaats (0,7%; 4 van de 553 patiënten) en pijn op de injectieplaats (0,2%; 1 van de 553 patiënten). De incidentie van de hieronder weergegeven bijwerkingen is beoordeeld in klinische onderzoeken met 553 proefpersonen van 18 jaar en ouder die Lymphoseek toegediend kregen. Deze bijwerkingen stonden temporeel in verband met de toediening van Lymphoseek en werden mogelijk veroorzaakt door andere aan de patiënten toegediende geneesmiddelen of door chirurgische ingrepen. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**: Soms: hypercalciëmie. **Zenuwstelselaandoeningen**: Soms: afasie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie. **Oogaandoeningen**: Soms: wazig zien **Hartaandoeningen**: Soms: sinus tachycardie. **Bloedvataandoeningen**: Soms: flushing (blozen). **Maagdarmstelselaandoeningen**: Soms: misselijkheid. **Huid- en onderhuidaandoeningen**: Soms: irritatie van de huid. **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen**: Soms: pijn in ledematen, skeletspierstelselpijn, nekpijn, kaakpijn. **Nier- en urinewegaandoeningen**: Soms: mictiedrang, pollakisurie. **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**: Soms: pijn in de borst. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**: irritatie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, verhit gevoel. **Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**: Soms: pijn op de plaats van incisie, seroos, wonddehiscentie. Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis voor een volwassene (70 kg) 0,69 mSv is wanneer de maximale aanbevolen radioactiviteit van 74 MBq wordt toegediend, wordt verwacht dat deze bijwerkingen met een lagere waarschijnlijkheid zullen optreden. **Afleverstatus** U.R. **Datum van herziening van de tekst** 16 september 2017. Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine B.V.

**NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:**  
EU/1/14/955/001  
EU/1/14/955/002

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring

1. Prestatie- en tariefbeschikking add on geneesmiddelen september 2017 op aanvraag (TB/REG-18630-01) dd 31 aug. 2017.  
<https://www.nza.nl/regelgeving/tarieven-en-prestaties/>

LYMPHOSEEK is een geregistreerd handelsmerk van Navidea Biopharmaceuticals Inc., in licentie gegeven aan de SpePharm AG groep.

NORGINE en het zeillogo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine groep.

NU/LYM/1017/0007 • 12/2017 • LYM1003



**Lymphoseek** ♦  
kit voor bereiding van <sup>99m</sup>Tc-tilmanocept voor injectie

  
**NORGINE**  
Partner for a healthy life



### Find a guideline

Search key word, example: sodium fluoride



### Contents

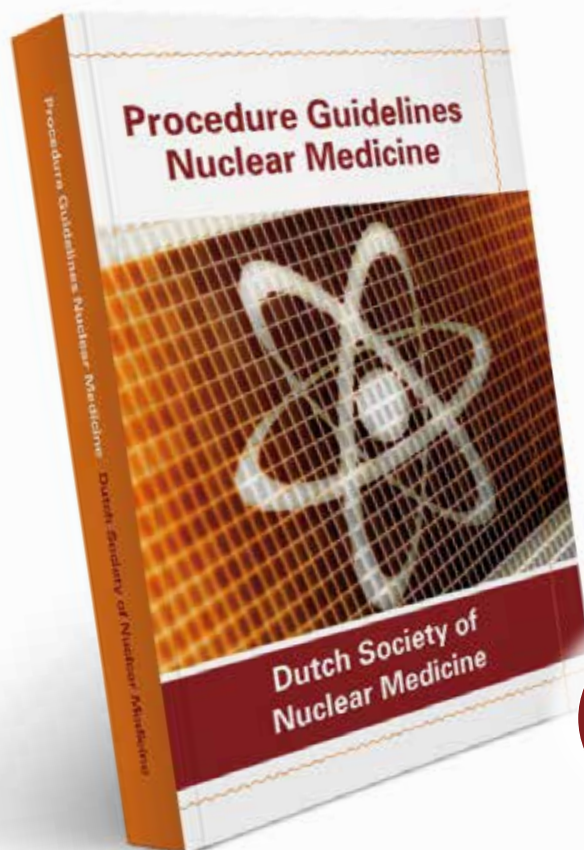
These procedure guidelines describe almost all common patient investigations and therapies that are carried out by a department of nuclear medicine.

The emphasis is on the quality of the procedures as well as the necessary equipment, radiopharmaceuticals and describes physical and pharmaceutical aspects used in nuclear medicine.

[read the introduction »](#)

[guidelinesnuclearmedicine.com](http://guidelinesnuclearmedicine.com)

Vanaf 2018 digitaal beschikbaar  
voor leden van NVNG



ISBN:	ISBN 978-90-78876-09-0
Uitgever:	Kloosterhof Neer B.V.
Omvang:	780 pagina's
Uitvoering:	garengenaaid
Prijs:	€ 53 (leden NVNG excl. verzendkosten) € 79,50 (excl. verzendkosten)

€ 53

(voor leden NVNG)

# Diagnostische dilemma's bij okselklierpositieve borstkanker: de nieuwe Nederlandse Borstkanker richtlijn onder een vergrootglas

R. Raghuo, MD<sup>1</sup>; L.M. Pereira Arias-Bouda, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Afdeling Radiologie, sectie Nucleaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

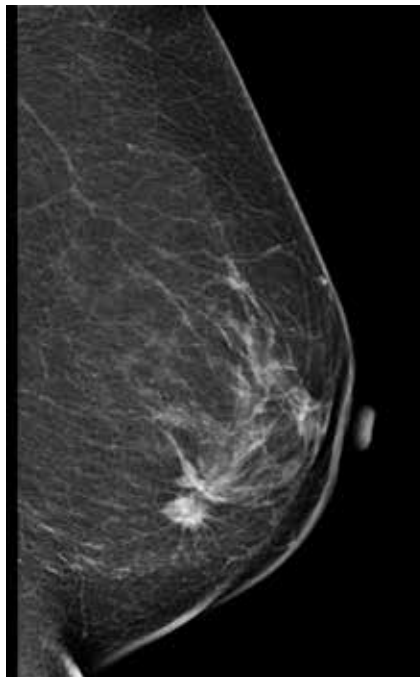
<sup>2</sup>Afdeling Nucleaire geneeskunde, Alrijne ziekenhuis Leiderdorp

## Achtergrond

Zeer recentelijk is de Nederlandse Borstkanker richtlijn voor een groot deel herzien (1). Op verschillende vlakken zijn de adviezen ten aanzien van het locoregionale beleid in de neoadjuvante setting drastisch gewijzigd. FDG PET/IdCT met hanging breast acquisitie neemt een meer prominente rol in en de nadruk wordt gelegd op het vermijden van onnodige nabehandeling van de oksel. Aan de hand van een patiëntcasus worden deze veranderingen belicht en worden de persisterende kennishiaten besproken.

## Casusbeschrijving

Een 49-jarige vrouw presenteerde zich met een palpabele afwijking van circa 3 cm in de linker borst, klinisch gediuid als onzeker maligne. Mammografie toonde een grillige massa caudaal van de linker tepel tussen 5 en 6 uur, met vermoedelijk een uitloper richting de tepel (figuur 1). De diameter werd geschat op maximaal 5,3 cm, inclusief uitloper. Echografisch was de massa kleiner dan mammografisch, namelijk 2,9 cm en waren er geen aanwijzingen voor een uitloper richting de tepel. De laesie werd radiologisch geclassificeerd als BI-RADS 5. Histopathologisch bleek het te gaan om een invasief carcinoom NST (No Special Type; voorheen

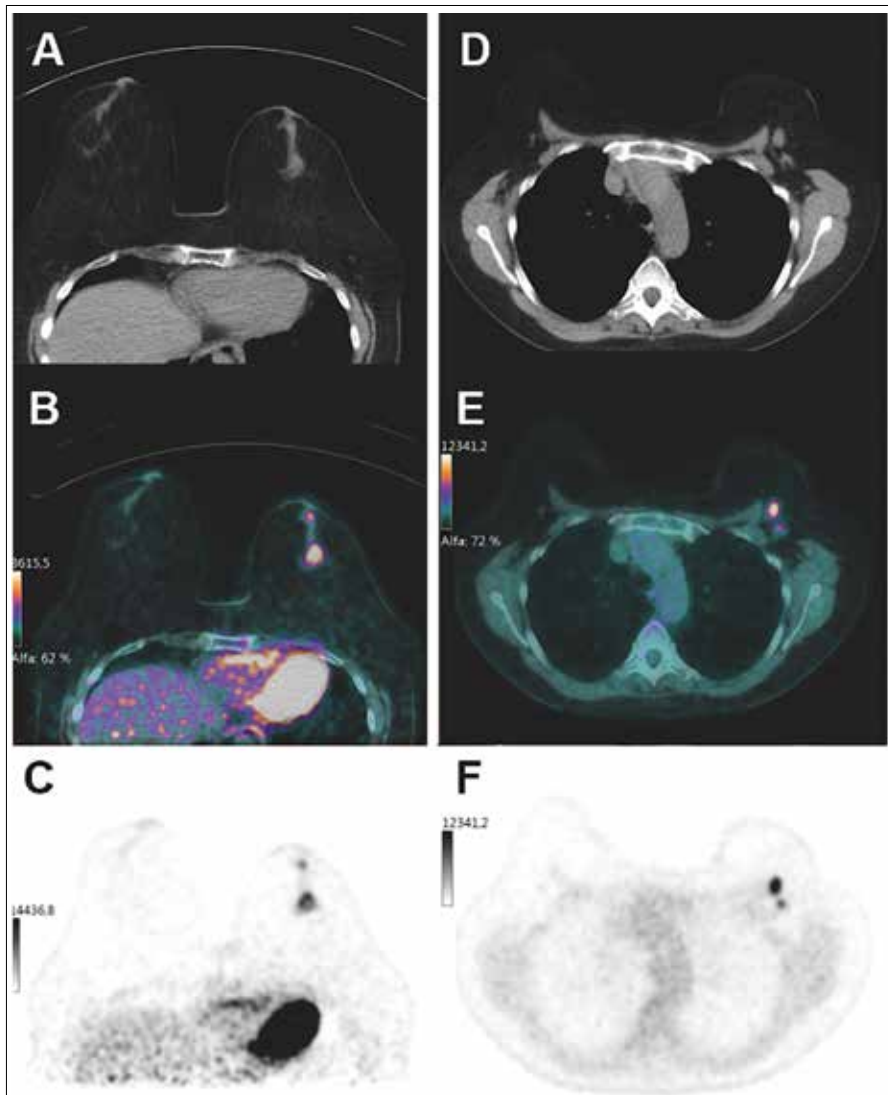


*Figuur 1. Mammografie van de linker mamma (ML opname) toont de grillige massa caudaal van de linker tepel tussen 5 en 6 uur, met vermoedelijk een uitloper richting de tepel.*

ductaal type adenocarcinoom) graad 2, oestrogenreceptor en progesteronreceptor positief, HER2-neu negatief. Aanvullend werden bij echografie van de linker oksel twee verdachte klieren gezien, waarbij de grootste klier een transversale diameter had van 9 mm. Punctie van één van de twee okselklieren toonde lokalisatie adenocarcinoom. Ter verdere stadiëring werd FDG PET/IdCT verricht met een aanvullende detailopname van de

mammae in buikligging, ook wel 'hanging breast opname' genoemd. Hierop werd het beeld van een multifocaal mammacarcinoom gezien in de linker mamma (figuur 2A-C), waarbij de grootste laesie zich op 5-6 uur bevond met een maximale diameter van 2 cm en een uitloper naar mediaal en een kleinere laesie achter de tepel met een maximale diameter van 0,8 cm; de afstand tussen de twee laesies bedroeg 2 cm. Beide laesies waren sterk FDG-avide. Daarnaast werden er twee FDG-avide lymfeklieren in level 1 van de linker oksel gezien (figuur 2D-F), maar geen aanwijzingen voor metastasen op afstand.

Ter nadere intra-operatieve lokalisatie werd een I-125 zaadje in de index mammalaesie geplaatst evenals in de grootste lymfkliermetastase (MARI-procedure, Mapping of the Axilla with Radioactive I-125 seeds) (2), waarna patiënte startte met neoadjuvante chemotherapie (NAC), bestaande uit zes TAC kuren (Taxotere, Adriamycine en Cyclofosfamide). Responseevaluatie na één kuur werd verricht met echografie, waarbij een afname van de tumordiameter werd gezien van 2,9 naar 2,5 cm. Preoperatief werd een schildwachtklierprocedure verricht. Deze toonde lymfedrainage naar links parasternaal met visualisatie van twee schildwachtklieren, maar geen drainage naar de oksel (figuur 3). Preoperatief werd tevens de PET/CT herhaald, waarbij een partiële respons werd vastgesteld van zowel de multifocale tumor



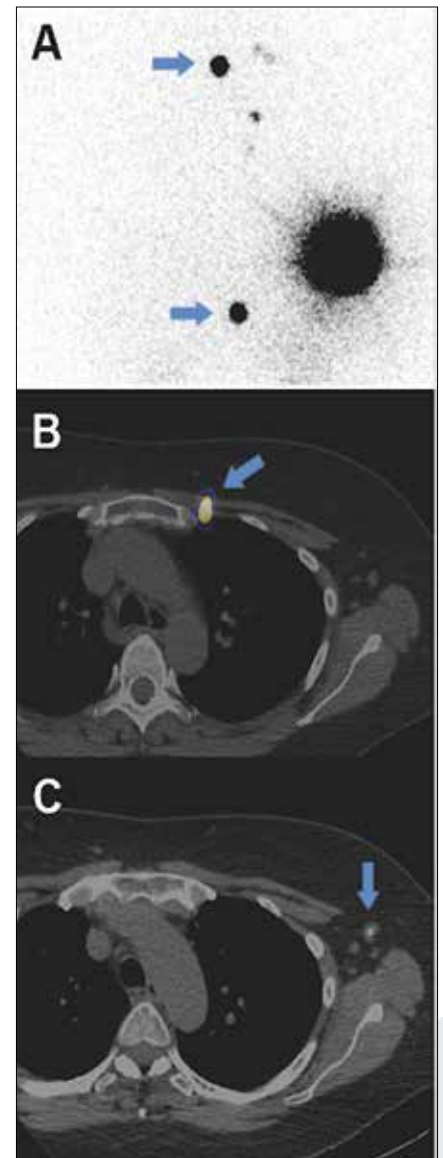
**Figuur 2.** (A-C) Hanging breast acquisitie van het FDG PET/IdCT uitgangsonderzoek toont naast de bekende 2 cm grote indexhaard op 5-6 uur een tweede laesie van 8 mm achter de tepel. (D-F) Tevens toont deze acquisitie twee FDG-avide lymfeklieren in level 1 van de linker oksel, verdacht voor metastasen.

(met tumorrest van circa 2,3 cm) als de twee okselkliermetastasen. Vervolgens werd een I-125 geleide excisie van de primaire tumor verricht met meenemen van de tepel en werden de twee FDG-avide okselklieren, waaronder dus de MARI-klier, verwijderd. De parasternale keten werd niet geëxploreerd. De mamma-excisie biopsie na NAC toonde vitaal tumorweefsel in een gebied van 2,5 cm (matig gedifferentieerd adenocarcinoom NST

graad 2 zonder in situ component). De twee verwijderde lymfeklieren toonden een macrometastase zonder kapseldoorbraak. In het multidisciplinair overleg werd de nabehandeling vastgesteld welke bestond uit locoregionale radiotherapie met boost en hormoontherapie.

### Beschouwing

De bovenbeschreven casus illustreert de complexe besluitvorming rondom



**Figuur 3.** Schildwachtklierprocedure na NAC. (A) De late voor-achterwaartse statische opname toont lymfedrainage naar links parasternaal, echter niet naar de oksel. Kobaltmarkeringen ter hoogte van het jugulum en xyphoïd (pijlen). (B) Visualisatie van een schildwachtklier op SPECT/CT in de eerste intercostaalruimte links parasternaal (pijl). (C) SPECT/CT toont geen drainage naar de MARI-klier (pijl) of naar andere lymfeklieren in de linker oksel.

de diagnostiek en behandeling van borstkanker in de neoadjuvante setting. Het gebruik van NAC bij de behandeling van mammacarcinoom is



de afgelopen jaren sterk toegenomen. Naast het feit dat patiënten hierdoor vaker borstsparend geopereerd kunnen worden, kan de gevoeligheid van de tumor voor systemische therapie in vivo worden beoordeeld. De toegenomen toepassing van neoadjuvante therapie heeft echter geleid tot nieuwe discussies rondom het locoregionale beleid. Zo is er de laatste jaren met name gezocht naar manieren om patiënten te selecteren bij wie een okselklierdissectie (OKD) achterwege gelaten zou kunnen worden. Recent is een groot deel van de Nederlandse Borstkankerrichtlijn herzien (2), waarbij onder andere het locoregionale beleid na neoadjuvante therapie en operatie een grote verandering heeft ondergaan.

### Lokale herstadiëring

Zoals beschreven in de nieuwe richtlijn heeft lokale herstadiëring met MRI de voorkeur. MRI is echter minder accuraat bij onder andere hormoonreceptor(HR)-positieve tumoren. Echografie kan een goed alternatief bieden, maar is weer minder betrouwbaar bij grillige laesies. In bovengenoemde casus was er nu juist sprake van een HR-positieve, grillige tumor. De eerste vraag die zich aandient is derhalve voor welke alternatieve modaliteit in deze casus gekozen had kunnen worden. Zoals figuur 2 laat zien was de multifocale tumor goed zichtbaar op de hanging breast opname van het FDG PET/IdCT uitgangsonderzoek en kon de tumor met deze modaliteit goed gedelineerd worden. Het is bekend dat FDG PET/IdCT van toegevoegde waarde kan zijn voor responsmonitoring bij HR-positieve tumoren en hierin complementair is aan MRI. Onbekend is echter of, en bij welke subtypen, FDG PET/IdCT een rol zou kunnen spelen bij (her)stadiëring van de primaire tumor. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat het verrichten van een aanvullende hanging breast acquisitie leidt tot

een betere visualisatie van zowel de primaire tumor als eventuele multifocaliteit en multicentriciteit en daarnaast nauwkeuriger het aantal en de lokalisatie van eventuele lymfekliermetastasen kan bepalen (3). In bovengenoemde casus werd er een FDG PET/IdCT na NAC verricht, waarbij de omvang van de resttumor fraai overeenkwam met het histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat. In de nieuwe landelijke Borstkankerrichtlijn wordt reeds aangegeven dat de FDG PET/CT in de neoadjuvante setting bij voorkeur uitgevoerd dient te worden met een aanvullende hanging breast acquisitie.

### Regionale herstadiëring

Indien er klinisch geen aanwijzingen zijn voor regionale lymfekliermetastasen (cN0) wordt in de nieuwe richtlijn geadviseerd een schildwachtklierprocedure te verrichten na NAC, dit in tegenstelling tot de oude richtlijn uit 2012, welke nog adviseerde de schildwachtklierprocedure bij voorkeur vóór NAC te verrichten. Uit grote studies, zoals de NSABP B-32 SWK studie, is inmiddels gebleken dat bij cN0 een schildwachtklierprocedure na NAC even betrouwbaar is als een schildwachtklierprocedure ervoor (4), terwijl er minder vaak positieve schildwachtklieren werden aangetroffen ná NAC, wat een groot voordeel oplevert voor de patiënt (minder overbehandeling). Ingewikkelder is de situatie bij patiënten met initieel bewezen regionale lymfekliermetastasen (cN+). De oude richtlijn uit 2012 adviseerde bij primair positieve okselklieren altijd een OKD te verrichten na NAC. Echter, omdat dit tot aanzienlijke overbehandeling leidt aangezien bij 30-45% van de patiënten geen positieve klieren meer worden gevonden na NAC, is men gaan zoeken naar een manier waarmee de N-status na

NAC betrouwbaar vastgesteld kan worden. Zowel echografie, MRI als FDG PET/CT zijn niet accuraat genoeg gebleken om non-invasief een pathologische complete respons te detecteren (althoewel FDG PET/CT wel een hoge specificiteit toonde voor het aantonen van restziekte in lymfeklieren) (5). Meerdere studies hebben inmiddels aangetoond dat zowel een schildwachtklierprocedure na NAC (onder voorwaarde dat twee lokalisatiemodaliteiten worden gebruikt en tenminste twee schildwachtklieren worden verwijderd) als een selectieve okselklierverwijdering van een vooraf gemarkeerde positieve klier (bijvoorbeeld MARI) leiden tot een negatief voorspellende waarde van ongeveer 84%. Dat wil zeggen dat bij één op de zes patiënten met een 'schone' schildwachtklier of MARI-klier toch tumor in de oksel achterblijft, alhoewel hier ook de klieren met geïsoleerde tumorcellen onder gerekend worden (1,6).

### Simultaan verrichten van MARI-procedure en schildwachtklierprocedure

Om de kans op achterblijvende tumor(cellen) in de oksel te verlagen, adviseert de nieuwe richtlijnwerkgroep om een MARI procedure te verrichten in combinatie met een schildwachtklierprocedure na NAC. Het wetenschappelijk bewijs hiervoor is echter nog zwak en beperkt zich tot een enkele studie (7). Momenteel loopt er in Nederland een prospectieve multicentrische studie (RISAS-studie) met als doel het valideren van deze simultane aanpak. Nadelen van deze aanpak zijn dat hiermee alsnog een gedeeltelijke OKD wordt verricht, de hogere kosten door het uitvoeren van beide procedures en de belasting voor de patiënt. Daarnaast rijst de vraag of het 'random' oogsten van meer klieren niet hetzelfde effect zou opleveren als een aanvullende schildwachtklierprocedure.

### MARI-procedure en initiële N-tumorload

Een alternatief beleid is gebaseerd op de combinatie van de uitslag van de MARI-procedure en de initiële axillaire tumorload, vastgesteld middels FDG PET/IdCT; In geval van cN1 bij initiële beeldvorming én ypN0 na NAC kan overwogen worden radiotherapie op de oksel achterwege te laten, terwijl anderzijds bij een hogere initiële tumorload én ypN0 na NAC juist overwogen moet worden om wél radiotherapie te geven in verband met de hogere kans op achtergebleven tumor in de oksel. Deze aanpak heeft het voordeel dat slechts één lymfeklier uit de oksel verwijderd hoeft te worden (MARI-klier), terwijl het aantal patiënten dat hiermee onderbehandeld wordt slechts circa 3% bedraagt (8). In bovengenoemde casus werd de lymfedrainage naar parasternaal (figuur 3) als aberrant beschouwd en werd besloten om de oksel mee te bestralen gezien de ypN1 status na NAC doch lage initiële tumorload (cN1), overeenkomend met het beleid in bovengenoemde studie.

### Schildwachtklierprocedure: uitvoering en interpretatie

Onduidelijkheden blijven bestaan met betrekking tot de uitvoering en interpretatie van de schildwachtklierprocedure. Door verbreding van de schildwachtklierprocedure indicaties neemt de kans op non-visualisatie toe. Recent onderzoek liet zien dat re-injectie bij non-visualisatie loont, zelfs indien SPECT/CT geen schildwachtklier oplevert (9). Echter, dit is onderzocht in een heterogene patiëntenpopulatie en de vraag is of het zomaar te extrapoleren is naar patiënten met initieel bewezen lymfekliermetastasen. Bij bovengenoemde patiënt was er een sterk vermoeden op resttumor in de okselklieren en werd er alleen lymfedrainage naar parasternaal gevisualiseerd, welke als aberrant

werd beschouwd. De vraag is echter of men hier toch niet had moeten overwegen de parasternale keten te bestralen, zoals in de nieuwe richtlijn ter overweging wordt genoemd.

### Disseminatieonderzoek met FDG PET/IdCT

In tegenstelling tot de oude richtlijn neemt FDG PET/IdCT als stadiëringsmodaliteit in de herziene richtlijn een prominentere rol in en verdient duidelijk de voorkeur boven de conventionele stadiëringsmodaliteiten zoals botscan, X-thorax, echo lever en ceCT. Daarnaast wordt terecht meer nadruk gelegd op de meerwaarde van FDG PET/IdCT bij het vaststellen van locoregionale pathologische lymfeklieren en het differentiëren tussen N1 en N2/3 ziekte. Bij bovengenoemde casus was er een duidelijke indicatie voor het verrichten van FDG PET/IdCT vanwege de positieve okselklieren; de N-status kon nauwkeurig worden vastgesteld (cN1) en hematogene metastasen werden uitgesloten. De informatie met betrekking tot de klierstatus werd achteraf gebruikt om de regionale nabehandeling te bepalen.

### Tot slot

In 2016 zijn de NVNG Aanbevelingen herzien en zijn de nieuwe Procedure Richtlijnen gepubliceerd (10). Deze casusbespreking illustreert de behoefte aan verdere verfijning en nuancering van onder andere het algemene oncologie FDG PET/CT protocol zoals dat nu hierin te vinden is. Zo ontbreekt nu de aanbeveling om een aanvullende hanging breast acquisitie te maken bij borstkanker patiënten. Ook de specifieke indicaties staan hier niet in vermeld. Daarnaast ontbreekt ook in de NVNG richtlijn

‘schildwachtklierprocedure bij borstkanker’ een aanbeveling ten aanzien van zowel de injectietechniek, indicatie voor aanvullende SPECT/CT en re-injectie.

### Abstract

#### Raghoo R, Pereira Arias-Bouda LM. Diagnostic dilemmas in axillary lymph node positive breast cancer: a close look at the renewed Dutch Breast cancer guideline.

The Dutch Breast cancer guideline has recently been renewed. Recommendations concerning imaging and locoregional treatment in the neoadjuvant therapeutic setting have changed extensively. In the renewed guideline FDG PET/IdCT with additional hanging breast acquisition plays a more prominent role in determining the N-status and M-status of the patient. In addition, avoidance of axillary overtreatment is emphasized. On the basis of the case of a 49-year-old female patient with a multifocal malignancy in the left breast and axillary lymph node metastases, who was scheduled for neoadjuvant therapy, important aspects of the new guideline as well as persistent knowledge gaps are discussed.

**Tijdschr Nucl Geneesk 2018; 40(1):1892-6**

[l.m.pereira\\_arias-bouda@lumc.nl](mailto:l.m.pereira_arias-bouda@lumc.nl) ♦



## Referenties

- Smorenburg CH, et al. Borstkanker Landelijke Richtlijn 1.0. Nederlandse Borstkanker Werkgroep, 2017 ([www.oncoline.nl/borstkanker](http://www.oncoline.nl/borstkanker))
- Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261:378-82
- Teixeira SC, Koolen BB, Vogel WV, et al. Additional Prone 18F-FDG PET/CT Acquisition to Improve the Visualization of the Primary Tumor and Regional Lymph Node Metastases in Stage II/III Breast Cancer. *Clin Nucl Med.* 2016;41:181-6
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:881-8
- Schipper RJ, Moosdorff M, Beets-Tan RGH, et al. Noninvasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: a systematic review. *Eur J Radiol.* 2015;84:41-7
- Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-18
- Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34:1072-8
- Koolen BB, Donker M, Straver ME, et al. Combined PET-CT and axillary lymph node marking with radioactive iodine seeds (MARI procedure) for tailored axillary treatment in node-positive breast cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg.* 2017;104:1188-96
- Pouw B, Hellingman D, Kieft M, et al. The hidden sentinel node in breast cancer: Reevaluating the role of SPECT/CT and tracer reinjection. *Eur J Surg. Oncol.* 2016;42:497-503
- Bongers V. Procedure Guidelines Nuclear Medicine. Dutch Society of Nuclear Medicine. Kloosterhof, 2016. ISBN 9789078876090. [rdiacPracticeGuidelinesSummary.pdf](#). Accessed Sept 11<sup>th</sup> 2017

# Woldring Prijs 2017: hybride aanpak koppelt radiogeleide chirurgie aan fluorescentie in de operatiekamer

## De Woldring Prijs

Elk jaar wordt de Woldring Prijs uitgereikt voor het beste proefschrift dat aan een Nederlands universiteit is verdedigd op het gebied van de nucleaire geneeskunde. Dit jaar is de Woldring Prijs uitgereikt aan Nynke van den Berg voor haar proefschrift 'Advancing surgical guidance: from (hybrid) molecule to man and beyond', verdedigd (cum laude) op 10 november 2016 aan de Universiteit Leiden. In deze editie publiceert het TvNG interviews met dr. Vivian Bongers, voorzitter van de jury, en dr. Nynke van den Berg, winnares van de prijs. Het beeld van de Woldring Prijs is ontworpen door de Eindhovense kunstenaar Will van der Laan.



veelbelovende onderzoeker onder de 30 jaar. De prijs werd toegekend aan de onderzoeker die op de voorjaars- of najaarsvergadering van de NVNG de beste voordracht hield tijdens de sessie 'vrije inzendingen'. Onder invloed van het dalende aantal vrije voordrachten door jonge onderzoekers tijdens de CWO bijeenkomsten en het aanbod van Philips om een aanzienlijke aanmoedigingsprijs ter beschikking te stellen voor een getalenteerde jonge onderzoeker, is in 2010 de huidige traditie van het jaarlijks beoordelen van proefschriften, gebaseerd op nucleair geneeskundige technieken en in het voorliggende jaar verdedigd aan een Nederlandse universiteit, ontstaan. Het aantal inzendingen is vrij constant door de jaren heen en afkomstig uit alle disciplines van onze vereniging. De meeste ingezonden proefschriften zijn elk jaar afkomstig

uit de medische hoek, maar de commissie heeft een samenstelling, die het mogelijk maakt om naar alle inzendingen even kritisch te kijken. In de afgelopen jaren is de prijs ook klinisch fysici en ziekenhuisapothekers ten deel gevallen.

Hoe worden die nominaties dan bekeken? De commissie kijkt in de eerste plaats naar originaliteit, mate waarin een onderzoek zelf is opgezet en uitgevoerd, en in hoeverre artikelen gepubliceerd zijn in toonaangevende tijdschriften. Een combinatie van preklinisch en klinisch onderzoek of het introduceren van een nieuwe techniek zijn allemaal pre's om de prijs uiteindelijk te winnen. Na het leesproces, door elk individueel commissielid, volgt elk jaar een vergadering, waarin een levendige discussie de uiteindelijke winnaar of winnares voor het voetlicht brengt.

*Vivian Bongers is nucleair geneeskundige in het Diaconessenhuis te Utrecht en sinds 2015 voorzitter van de Woldring Commissie van de NVNG*

**De Woldring Prijs bestaat al meer dan 20 jaar en heeft gedurende deze jaren aan prestige gewonnen. Heeft dit zich vertaald in meer inzendingen? Hoe gaat de jury te werk met de nominaties?**

Historisch was de Woldringprijs een aanmoedigingsprijs die werd uitgereikt aan een jonge,



Aankondiging Woldring Prijs 2017 door Vivian Bongers.

**Het proefschrift van Nynke van den Berg legt het accent op het bouwen van bruggen tussen de nucleaire geneeskunde en andere technologische modaliteiten voor de identificatie van de schildwachtklier in de operatiekamer. Was deze synergistische aanpak belangrijk voor de jury?**

Innovatief onderzoek naar een 'nieuwe loot' aan de imaging boom met een hybride tracer was een belangrijk argument om Nynke van den Berg de prijs toe te kennen. Daarnaast heeft de multidisciplinaire aanpak van de introductie van deze hybride tracer met publicaties in toonaangevende tijdschriften op het gebied van de nucleaire geneeskunde, radiologie, maar ook urologie positief bijgedragen aan de beoordeling door de commissie. De diversiteit aan preklinische (fantomstudies) en klinische studies bij een heldere opbouw van het proefschrift waren andere argumenten die er toe hebben geleid dat Nynke van den Berg de prijswinnares van de Woldringprijs 2017 is geworden.

**De nucleaire geneeskunde is aan het fuseren met de radiologie. Wordt zo'n fusie ook verwacht voor de wetenschappelijke prijzen van beide verenigingen?**

Er zijn in de commissie nog geen verzoeken binnengekomen om de wetenschappelijke prijzen van de nucleaire geneeskunde en de radiologie te laten fuseren. Het aanbod van proefschriften, die hun wortels in de nucleaire geneeskunde hebben is kwalitatief en kwantitatief hoog. De nucleaire geneeskunde zelf is bovendien multidisciplinair met medische, fysische, chemische en farmacologische onderzoekslijnen. Technische geneeskunde is in opkomst en liet dit jaar voor het eerst ook zijn waarde zien voor de nucleaire geneeskunde in de vorm van kwalitatief hoogwaardige

proefschriften. Er bestaat zodoende al een grote diversiteit aan ingezonden proefschriften, waar de prijs, ook zonder verdere fusie met de radiologie, aan kan worden toegekend. Proefschriften met een multidisciplinaire aanpak, waar radiologische technieken al dan niet deel van uitmaken, maken tot slot een grotere kans op het winnen van de prijs dan proefschriften waarin enkel nucleaire technieken worden beproefd. Het streven naar synergie van de nucleaire geneeskunde en de radiologie schept dan ook, zeker in de wetenschap, hoge verwachtingen voor een mooie toekomst. De dynamiek van een veranderend landschap kan uiteindelijk ook verplichtingen op dit gebied met zich meebrengen, maar of dat de bedoeling van professor Woldring is geweest indertijd? Dat denk ik niet.

[VBongers@diakhuis.nl](mailto:VBongers@diakhuis.nl)

*Nynke van den Berg (Harlingen, 1986) deed tussen 2011-2016 promotieonderzoek in het Interventional Molecular Imaging Laboratorium van het Leids Universitair Medisch Centrum. Zij werkt sinds begin 2017 aan de Amerikaanse Stanford University.*

**Het klinische gedeelte van uw onderzoek heeft plaatsgevonden in het Antoni van Leeuwenhoek, een van de ziekenhuizen waar in de jaren negentig de basis werd gelegd voor het schildwachtklieronderzoek in Nederland. Was dit aspect doorslaggevend voor de succesvolle afronding van uw proefschrift?**

Ten tijde van het begin van mijn promotieonderzoek was de schildwachtklierprocedure een van de pilaren van de afdeling Nucleaire Geneeskunde waarbij er veel tijd en energie werd geïnvesteerd in



Nynke van den Berg

de samenwerking met chirurgen en pathologen om deze procedure klinisch te valideren al vroeg in de jaren negentig. Na de eerste validatiestudie in prostaatkanker (van der Poel et al., Eur Urol 2011) en het succes daarvan, heeft dit zeer veel kansen gecreëerd voor de verdere klinische evaluatie van de hybride tracer bij andere maligniteiten zoals hoofd/halskanker waarvoor de schildwachtklierprocedure uitgevoerd werd/wordt in het AVL. Gedreven door het enthousiasme en toewijding van Fijs van Leeuwen en Renato Valdés Olmos, samen met collega's van de snijdende disciplines, heeft dit ertoe geleid dat we veel onderzoek hebben kunnen doen naar de waarde van de hybride tracer bij verschillende maligniteiten zoals onder andere beschreven in mijn proefschrift.

**De hybride tracer, zoals ontwikkeld voor uw onderzoek, verfijnt de schildwachtklierprocedure in de operatiekamer maar behoudt de preoperatieve mogelijkheden wat betreft het in kaart brengen van de drainageroutes middels lymfoscintigrafie en SPECT/CT. Kan zo'n aanpak ook van pas**

### **komen voor andere beeldgeleide procedures zoals PET/CT met gebruik van tumorzoekende tracers?**

Met de hybride tracer hebben we een concept geïllustreerd waarbij het mogelijk is geworden om preoperatieve beeldvorming direct de operatiekamer in te vertalen. Dit kan in mijn ogen ook direct vertaald worden naar bijvoorbeeld een PET tracer die ook fluorescent is - momenteel zijn er ook fase I studies gaande met dit soort tracers (Philips et al., Sci Transl Med 2014). Daarnaast kun je natuurlijk denken aan de combinatie van een PET tracer en een fluorescente tracer die eenzelfde specifiek target opzoeken. Als we kunnen laten zien dat zij identiek aangrijpen, dan biedt dit ook mogelijkheden voor een hybride benadering.

### **Hoe uitdagend was het werken met urologen, hoofd-halschirurgen en nucleair geneeskundigen? Hoe was de feedback tussen laboratorium en kliniek?**

Vers uit de schoolbanken was dit heel onwennig (ik sprak de medische taal niet) en ik voelde me ook niet altijd begrepen (te veel details). Uiteindelijk

is dit helemaal goed gekomen :-). Hier heeft zeker ook aan bijgedragen dat ik overal bij betrokken was, vanaf inclusie van de patiënt in de studie tot de operatie. Wat ook heel erg geholpen heeft, waren de overleggen; niet alleen tussen 'ons' als onderzoekers en de artsen, maar ook bijvoorbeeld de schildwachtklierbesprekingen waarbij de verschillende betrokken disciplines samenkwamen om casuïstiek te bespreken om zo ook van elkaar te leren. Zodoende heb ik in zeer korte tijd heel veel kunnen leren en beter kunnen begrijpen waar nou de knelpunten / uitdagingen liggen en hoe de hybride tracer / verbeterde beeldvormingsmodaliteiten daar uitkomst zouden kunnen brengen. Ik denk dat, doordat wij zo betrokken waren bij het hele proces, het voor de specialisten ook makkelijker werd; enerzijds om de onderzoekers te begrijpen, maar anderzijds ook omdat pro's en con's van de hybride benadering direct op tafel kwamen. De korte lijnen hebben er in mijn ogen voor gezorgd dat er in korte tijd heel veel resultaten geboekt konden worden.

[nsvdb@stanford.edu](mailto:nsvdb@stanford.edu) ♦

# De IMPACT-studies: molecular imaging met PET tracers in de oncologie

## De IMPACT-studies

Onder het acroniem IMPACT (*IMaging PAtients for Cancer drug selection*) wordt een drietal reeds lopende multicenter studies gegroepeerd waarbij, met bestaande en nieuwe PET tracers, wordt gekeken naar uitgezaaide borstkanker, uitgezaaid colorectaal carcinoom en uitgezaaid niercelcarcinoom. In de IMPACT-studies werken het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), het VU medisch centrum (VUmc), het Radboudumc en het Erasmus Medisch Centrum (MC) samen. IMPACT wordt gesubsidieerd door KWF Kankerbestrijding in het kader van het Alpe d'HuZes programma. Projectleiders zijn prof. dr. Liesbeth de Vries, prof. dr. Henk Verheul en dr. Carla van Herpen. Nucleair geneeskundigen dr. Adrienne Brouwers en dr. Andor Claudemans (beide UMCG), prof. dr. Otto Hoekstra (VUmc), prof. dr. Wim Oyen (Royal Marsden London), drs. Jasper Emmering (Erasmus MC) en drs. Anne Arens (Radboudmc) zijn nauw betrokken bij de uitvoering van de studies.

## Wie komt er in aanmerking voor het onderzoek en hoe loopt de inclusie van patiënten?

De inclusiecriteria zijn niet voor alle drie de studies hetzelfde. Overeenkomst van alle studies is dat de patiënten gemetastaseerde ziekte hebben. Aan de IMPACT-MBC doen patiënten mee bij wie voor het eerst een gemetastaseerd mammacarcinoom is vastgesteld. Voor de IMPACT-CRC komen patiënten

in aanmerking die met cetuximab of panitumumab behandeld gaan worden voor gemetastaseerd coloncarcinoom. Deze studie gaat op korte termijn ook starten in het Jeroen Bosch ziekenhuis en de verwachting is dat er nog een aantal andere ziekenhuizen met een EARL geaccrediteerde PET camera zullen volgen. Aan de IMPACT-RCC doen patiënten mee met een relatief langzaam beloop van een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, waarbij er eerst nog kan worden afgewacht voordat systeemtherapie wordt gestart.

## Het project legt een brug tussen de nucleaire geneeskunde en de oncologie. Het betreft echter drie verschillende soorten maligne tumoren. Heeft dit ook invloed gehad op de opzet van de studies?

Jazeker. Zo verschillen de specifieke onderzoeksvraagstellingen per studie. En de gebruikte nieuwe PET tracers zijn verschillend. Er zijn echter ook een aantal overeenkomsten. Zoals het gebruik van de  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, en de routine CT scans voor tumorevaluatie met behulp van RECIST.

## Wanneer worden de uitkomsten van de studies verwacht?

De eerste uitkomsten worden eind 2018 verwacht.

## IMPACT streeft ernaar op maat te werken met PET tracers in de oncologie. Kan een dergelijke aanpak leiden tot een voorbeeldfunctie voor toekomstige multidisciplinaire studies?

De IMPACT studies zijn eigenlijk een vervolg op de langjarige samenwerking van de afdelingen nucleaire geneeskunde van het UMCG,

VUmc en Radboudumc ontstaan door de ZonMW rondes. Een belangrijk nieuw element is dat in IMPACT naast de nucleair geneeskundigen ook de radiofarmaceuten en klinisch fysici van de drie centra integraal onderdeel zijn van de opzet en uitvoering van dit multicenter project. Zo zijn niet alleen de medische en de scan protocollen afgestemd, maar ook bijvoorbeeld de productie en kwaliteitscontrole van de verschillende tracers en heeft er harmonisatie van de verschillende typen PET camera's plaatsgevonden, inclusief voor het gebruikte Zr-89 isotoop. Hier is veel werk verzet door de radiofarmaceuten en klinisch fysici uit de betrokken centra. Daarnaast is het een goed voorbeeld van intensieve samenwerking tussen behandelaars en beeldvormers. Door deze multidisciplinaire samenwerking weten we elkaar bij andere onderzoeken ook gemakkelijker te vinden. Willen we onderzoek blijven doen in competitie met grote buitenlandse onderzoekscentra, dan hebben we elkaar in Nederland nodig om voldoende patiëntaantallen te halen binnen een redelijke termijn. Bovendien is onze gezamenlijke kracht dat we relatief eenvoudig elkaar ook fysiek kunnen ontmoeten vanwege de verhoudingsgewijs korte afstanden in ons land. Daarnaast hebben de IMPACT studies de weg verder gebaand voor infrastructurele samenwerking wat betreft het gezamenlijk kunnen inzien van de case record forms (via OpenClinica) en de scanbeelden (via BMIA-TraIT), voorwaarden voor het uitvoeren van multicenter, multidisciplinair onderzoek.

[a.h.brouwers@umcg.nl](mailto:a.h.brouwers@umcg.nl) ♦



# Investigating neurobiological mechanisms underlying comorbid cognitive symptoms in psychosis and substance use



## C. Vingerhoets, PhD

March 23, 2017  
Maastricht University

### *Promotors:*

Prof. T.A.M.J. van Amelsvoort,  
MD, PhD  
Prof. J. Booij, MD, PhD

### *Co-promotor:*

O.J.N. Bloemen, MD, PhD

Psychotic disorders, schizophrenia being the best known and most severe form, refer to mental conditions characterised by severe impairments in reality testing. Approximately 75-85% of patients with a psychotic disorder report cognitive impairments such as memory and attention problems. Cognitive impairments often persist when other symptoms have been treated, and have been found to predict treatment outcome. Over the past years, there has been

increasing interest in the cholinergic system, in particular the muscarinic  $M_1$ -receptor, as a potential target of cognitive enhancement in psychosis, since this system has been linked to both cognitive function and psychosis. Therefore, the first part of this dissertation aimed to provide more insight in the role of the cholinergic system in cognitive symptoms of psychosis. The second part of this dissertation aimed to provide more insight in neurobiological mechanisms underlying sustained substance use. With a lifetime prevalence of approximately 95%, substance use in patients with schizophrenia is higher than lifetime substance use in the general population (estimated at 70%). At present, it is not only unknown what causes this excessive substance use and transition to substance use disorders in psychosis patients, but these mechanisms are also unknown in the general population. Therefore, more insight in the neurobiological mechanisms underlying (excessive) substance use would not only contribute to better treatment, and possibly prevention of substance use disorders in the healthy population, but also in psychotic patients. It has been previously suggested that substance use disorders arise from an imbalance between motivational processes and regulatory executive functions. Therefore, the neurobiological mechanisms underlying two core aspects of substance use disorders, cue reactivity (motivational aspect) and working memory (regulatory executive function aspect), were examined.

A pharmacological challenge (biperiden, 4 mg) was used to examine the role of the cholinergic system in cognitive symptoms in medication-free participants with a psychotic disorder and healthy controls. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) was used to assess choline concentrations in the anterior cingulate cortex (ACC) and striatum. An extensive neuropsychological test battery (CANTAB) was used to assess cognitive functioning. Participants were measured twice: once after placebo and once after a single dose of the  $M_1$ -antagonist biperiden. In the second part of this dissertation, functional MRI was used in two longitudinal three-year follow-up studies to examine the neurobiological substrates of two concepts associated with development of substance use disorders: aberrant working memory and cue reactivity.

In the first part of this dissertation it was found that blocking the  $M_1$ -receptor impaired visual and verbal learning and memory in both subjects with a psychotic disorder and healthy controls. A lack of differential effects of  $M_1$ -blockade between groups could indicate absence of  $M_1$ -receptor deficits in the psychosis group, which is in line with previous findings that do not indicate a difference in ACC and striatal choline concentrations between healthy controls and subjects that suffer from a psychotic disorder. Blocking the  $M_1$ -receptor had no effect on choline concentrations in both groups. However, striatal choline concentrations under placebo were related to attention in the psychosis

group.

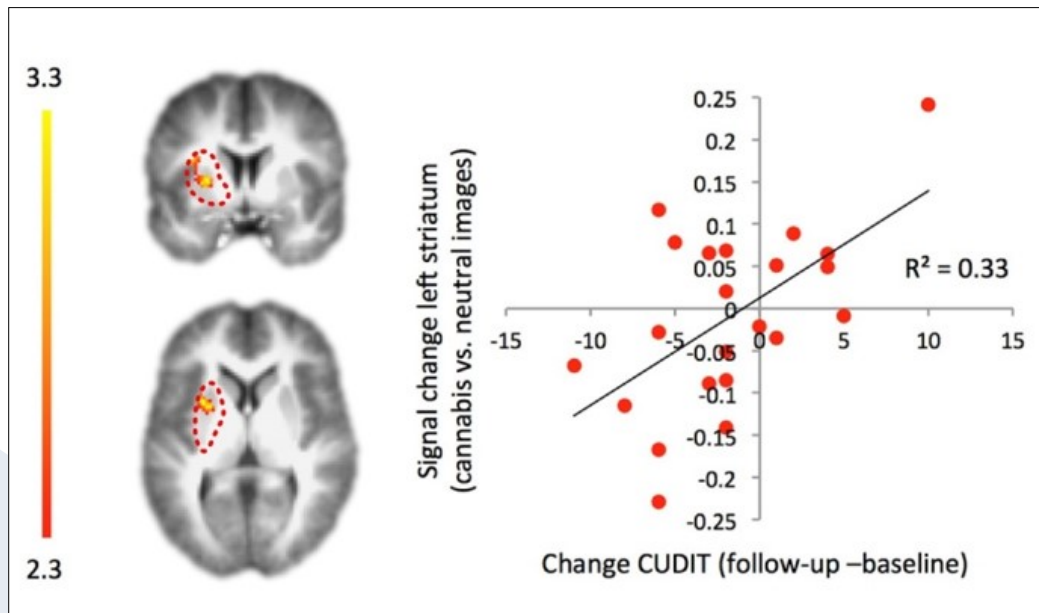
In the second part of this dissertation it was found that, despite improved performance on the working memory task in both heavy cannabis users and controls, working memory network function did not change over the three-year period. Contrary to previous findings, no association was found between baseline working memory network response and cannabis, nicotine, alcohol or other recreational drug use. In addition, increased activation in the left striatum

in response to visual cannabis cues predicted the severity of cannabis related problems after three years.

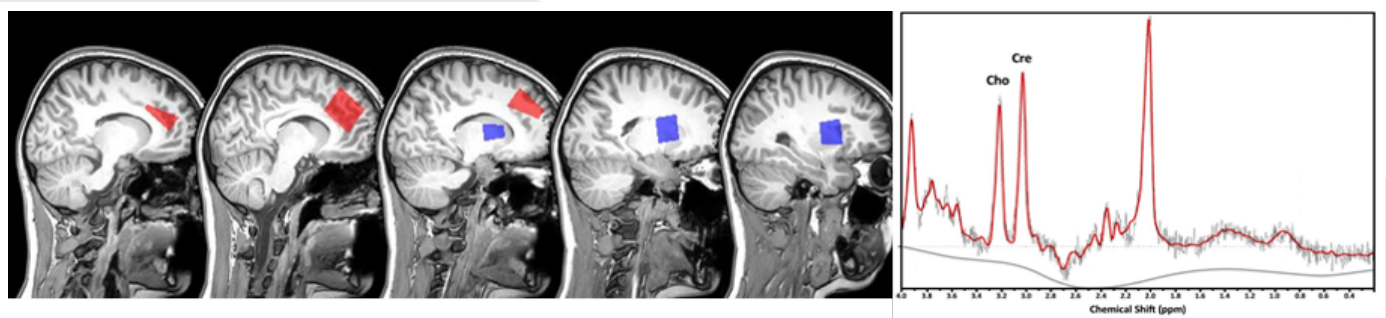
The studies described in this dissertation have provided new insights in the neurobiological mechanism underlying cognitive functioning in psychotic subjects and substance use disorders. The findings in the first part of this dissertation are in line with previous findings of a role of the cholinergic muscarinic M<sub>1</sub>-receptor in memory and additionally,

a role of the cholinergic system in attention in psychosis. The cholinergic system may therefore be a target for memory and attention enhancement. Although working memory network function did not change over a three-year period and did predict cannabis use, cue reactivity might be a useful tool in predicting transition to problematic cannabis use and possibly cannabis dependence.

[claudia.vingerhoets@maastrichtuniversity.nl](mailto:claudia.vingerhoets@maastrichtuniversity.nl) ♦



Relationship between changes in cannabis use related problems over three years and striatal cannabis cue reactivity at baseline.



Voxel placement. The red box indicates voxel placement in the anterior cingulate cortex and the blue box indicates voxel placement in the striatum. On the right an example of a striatal spectrum derived from a healthy control subject is shown.

# <sup>123</sup>I-*m*IBG assessed cardiac sympathetic activity: standardising towards clinical implementation



**D.O. Verschure, MD, PhD**

March 28, 2017

University of Amsterdam

*Promotor:*

Prof. B.L.F. van Eck - Smit, MD, PhD

*Co-promotors:*

H.J. Verberne, MD, PhD

G.A. Somsen, MD, PhD

The cardiac sympathetic system is one of the neurohormonal compensatory mechanisms that play an important role in the pathogenesis of chronic heart failure (CHF). Patients with CHF have increased cardiac sympathetic activity with increased exocytosis of norepinephrine (NE) from the presynaptic vesicles and impaired NE re-uptake through the norepinephrine transporter (NET) in the sympathetic terminal nerve axons. This results in increased levels of NE in the synaptic cleft. Initially,  $\beta$ -adrenergic receptor (AR) stimulation by increased synaptic NE levels helps to compensate for impaired myocardial function.

However, long-term NE excess has detrimental effects on myocardial structure and gives rise to down regulation and availability of post-synaptic  $\beta$ -AR. This leads to left ventricular remodelling and is associated with increased mortality and morbidity in CHF.

Cardiac sympathetic activity can be visualised non-invasively by nuclear medicine techniques. The most commonly used SPECT tracer is the NE analogue <sup>123</sup>I-*meta*-iodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-*m*IBG). Although a large number of studies on this issue have been published, the lack of institutional standardisation hampers widespread clinical implementation. In this thesis further standardisation of cardiac <sup>123</sup>I-*m*IBG scintigraphy is validated. The prognostic value of cardiac <sup>123</sup>I-*m*IBG scintigraphy in CHF was studied and thereby provided further evidence for clinical implementation of cardiac <sup>123</sup>I-*m*IBG scintigraphy. In addition, the use of cardiac <sup>123</sup>I-*m*IBG scintigraphy in non-CHF populations is discussed.

The first part of this thesis studied several aspects related to standardisation of image acquisition. High-energy photon emission of <sup>123</sup>I penetrates collimator septa and subsequently affects the accuracy of the heart-to-mediastinum (H/M) ratio. It is therefore apparent that differences in collimator influence <sup>123</sup>I-*m*IBG derived parameters. To correct for these differences a European cross-calibration study was performed, which enabled an improved institutional comparison. This is important for the identification of appropriate thresholds differentiating

high and low risk CHF patients. Standardising the post-acquisition processing of planar cardiac <sup>123</sup>I-*m*IBG scintigraphy is also essential. The impact of differences in mediastinal region of interest (ROI) placement on the accuracy was studied. Compared to an observer defined mediastinal ROI, a predefined mediastinal ROI resulted in superior interobserver variability and is therefore preferable. Other standardisation factors that were studied included polymorphisms of the SLC6A2 gene (encoding for the NE re-uptake), renal function and the relationship between changes in cardiac and mediastinal counts and vascular <sup>123</sup>I-*m*IBG activity were studied. The results of these studies showed that in our study population these factors did not influence <sup>123</sup>I-*m*IBG scintigraphy parameters.

The second part of this thesis evaluated the prognostic value of cardiac <sup>123</sup>I-*m*IBG scintigraphy in CHF. Our meta-analysis showed that the late H/M ratio was an independent predictor for all event categories except arrhythmia. Furthermore, the relationship between cardiac sympathetic activity and inflammation and their prognostic value was evaluated in stable CHF. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was the only independent predictor of the late H/M ratio and NT-proBNP was the only independent predictor of <sup>123</sup>I-*m*IBG washout. Cardiac events were associated with CRP, NT-proBNP, MPO and late H/M ratio. In conclusion, inflammation and cardiac sympathetic activity seem not to be related in stable, optimally treated CHF patients. This is corroborated by the finding that they both provide prognostic

information in this specific stable CHF population. Finally, a European multicentre study was performed to study cardiac  $^{123}\text{I}$ -mIBG scintigraphy in 135 stable CHF patients eligible for implantable cardioverter defibrillators (ICD) implantation for primary prevention (see figure). Late H/M ratio and LVEF were associated with freedom of appropriate ICD therapy. Therefore,  $^{123}\text{I}$ -mIBG assessment of cardiac sympathetic activity enables better identification of the prognosis of stable CHF patients and can be used for better selection of patients who benefit from ICD implantation and consequently helps to constrain CHF related costs.

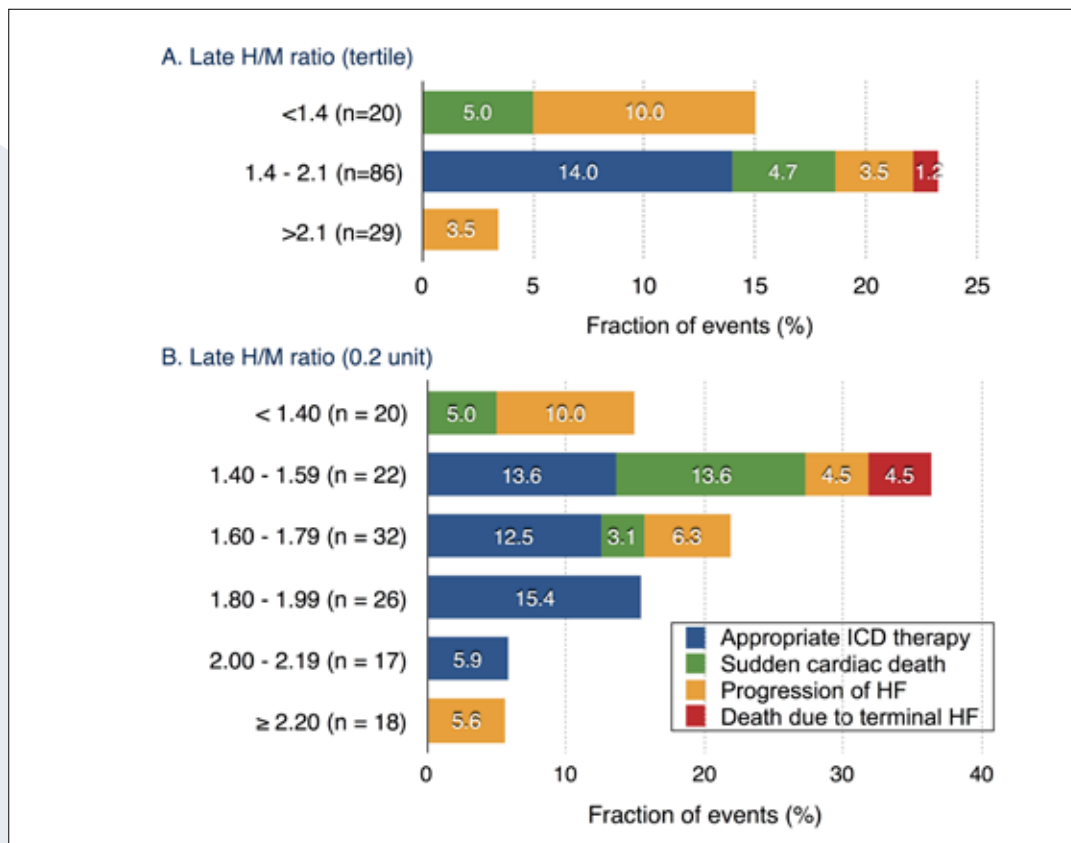
The last part of the thesis describes the potential role of  $^{123}\text{I}$ -mIBG scintigraphy in the assessment of cardiac sympathetic activity in patients with 22q11.2 deletion syndrome

(DS) and Tako-tsubo cardiomyopathy (TCM). Adults with 22q11.2 DS are at increased risk of sudden death. As 22q11.2 DS affects the degradation of NE we studied cardiac sympathetic activity in 22q11.2 DS. Although there was a small difference in adrenergic drive compared to healthy subjects, this most likely does not explain the increased unexpected death rate in the 22q11.2 DS population. Finally, we provide an overview of the clinical presentation and treatment of TCM, concentrating on the potential role of  $^{123}\text{I}$ -mIBG scintigraphy. With significant increasing levels of epinephrine, the predominance of stimulation is shifted from G-stimulating to the G-inhibitor protein coupling, which leads to a negative inotropic effect. At the same time, the uptake of NE through the NET is inhibited. Therefore, in TCM, decreased uptake of  $^{123}\text{I}$ -mIBG could be explained as an indirect effect to

high circulating levels of epinephrine. So,  $^{123}\text{I}$ -mIBG scintigraphy may guide optimisation of individual (pharmacological) therapy in TCM.

The results of this thesis show that standardisation of  $^{123}\text{I}$ -mIBG scintigraphy parameter, combined with cross-calibration of gamma camera collimators, results in a high reproducibility. Moreover, the standardised outcomes seem to have good prognostic value. Therefore, major objections for clinical implementation have been overcome. Furthermore the use of standardised H/M ratios allows development of universal prognostic cut-off values (high versus low risk). These cut-off values can be calculated by re-analysis of the data of previous published multicentre studies.

[d.o.verschure@amc.uva.nl](mailto:d.o.verschure@amc.uva.nl) ♦



# Innovative approaches to understanding the neurobiology of psychosis



**G. Bakker, PhD**

April 12, 2017

Maastricht University

*Promotors:*

Prof. T.A.M.J van Amelsvoort,  
MD, PhD

Prof. J. Booij, MD, PhD

*Co-promotors:*

M.W.A. Caan, PhD

O.J.N. Bloemen, MD, PhD

To date there is still little understanding of early alterations in the brain involved in the development of psychotic symptoms. Studies in the first part of this dissertation sought to identify structural and functional biomarkers associated with an increased vulnerability to develop psychosis. These studies were done in two risk groups, one with a clinical risk profile (subjects presenting with sub-threshold psychosis-like symptoms) and a group with a genetic risk profile, namely subjects with the 22q11.2 deletion syndrome

whose increased vulnerability is conferred through a microdeletion at the 22q11.2 location. These groups were compared to determine which anatomic brain alterations were more genetic origin and which were related to mal-maturation of the brain. The second and third part of the dissertation focused more on the poorly understood neurobiology of cognitive impairments in psychotic disorders, that have been found to best predict illness progression and relapse. Over the last decades antipsychotic treatment has shown little to no therapeutic effect on these symptoms, and it has been proposed that lowered signalling of the muscarinic M<sub>1</sub> receptor (part of the cholinergic system, not targeted by typical antipsychotics) may play a critical role. Studies in the second part of the dissertation validated that the radiotracer <sup>123</sup>I-iododexetimide preferentially binds to the M<sub>1</sub> receptor subtype and could be used to assess M<sub>1</sub> receptor binding in subjects with psychotic disorders to examine evidence for lowered signalling of this receptor in relation to cognitive functioning in the third part of the dissertation.

To examine genetic and clinical risk biomarkers related to the development of psychosis, high resolution structural images and diffusion weighted images were made using magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in clinically identified ultra-high-risk subjects and subjects diagnosed with the 22q11.2 deletion syndrome. From these structural images we quantified cortical thickness and degree of local folding (gyrification) which

have a distinct neurodevelopmental origin. Using diffusion weighted imaging, the integrity of the white matter microstructure was assessed to determine early aberrations in structural connectivity related to increased vulnerability to develop a psychotic episode. Lastly, using <sup>123</sup>I-iododexetimide single photon emission computed tomography (SPECT), M<sub>1</sub> receptor binding potential was quantified in the dorsolateral prefrontal cortex, hippocampus and striatum in relation to cognitive functioning measured using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) in medication free subjects with a psychotic disorder.

Results identified a thinner cortex of the rostral middle frontal gyrus as shared biomarker between clinical and genetic risk subjects related to greater presence of subthreshold positive symptoms. Disparity, however, was found between the risk groups in integrity of microstructural connectivity. Clinical risk factors were associated with aberrant increased diffusivity suggestive of myelination pathology of cortico-subcortical fasciculi and fronto-thalamic connectivity, whereas genetic risk was associated with decreased diffusivity throughout interhemispheric fasciculi suggestive of axonal underdevelopment. Lastly, lower M<sub>1</sub> receptor binding potential in the dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus was associated with worse verbal learning and memory scores and increased negative symptom severity. An opposite effect was seen for motor symptoms, with



lower muscarinic M<sub>1</sub> receptor binding potentials in the caudate nucleus and putamen being correlated with greater presence of motor symptoms.

Studies in the dissertation showed comparable alterations in brain morphology related to presence of subthreshold positive symptoms, but

that different aberrations in white matter microstructure integrity was associated with clinical and genetic risk factors. Results support that there may not be a common pathway to psychosis. Other results from this dissertation further support the development of therapeutic strategies that focus on the M1 receptor in

psychotic disorders to reduce cognitive, but also negative symptoms and motor symptoms. In general results warrant use of anticholinergics like biperiden in subjects that present clinically with these symptoms.

[geor.bakker@gmail.com](mailto:geor.bakker@gmail.com) ♦

## Tumour characterisation using radiolabelled anti-cancer drugs in NSCLC patients



**I. Bahce, MD, PhD**

May 22, 2017

University of Amsterdam

*Promotores:*

prof. N.H. Hendrikse, PhD

prof. E.F. Smit, MD, PhD

prof. A.A. Lammertsma, PhD

*Co-promotor:*

M.M. Yaqub, MSc, PhD

Longkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker. Tegelijkertijd heeft het de hoogste kanker-gerelateerde sterfte wereldwijd. In Nederland is het de vierde meest voorkomende vorm van kanker met een jaarlijkse incidentie van ongeveer 12.000 patiënten en een jaarlijkse mortaliteit van ongeveer 10.000 patiënten. Het niet-kleincellig longkanker (NSCLC) is de meest voorkomende vorm van longkanker.

De meeste patiënten bevinden zich in een gevorderd stadium en kunnen primair alleen door middel van chemotherapie behandeld worden. In de afgelopen tien jaar zijn er naast chemotherapie steeds meer doelgerichte middelen (targeted therapy) bijgekomen. De belangrijkste vormen zijn tyrosine kinase remmers (TKI) en monoclonale antilichamen (mAb). Deze middelen zijn vaak effectiever dan alleen chemotherapie. Bij een deel van de NSCLC-patiënten is er bijvoorbeeld sprake van een activerende mutatie in de epidermale groei factor receptor (EGFR) en kunnen behandeld worden

met een EGFR-TKI zoals erlotinib. De gemiddelde responskans is dan ongeveer 70% en de mediane progressievrije overleving varieert tussen 8 en 13 maanden.

Echter, het herkennen van patiënten die gevoelig zijn voor targeted therapy kan moeilijk of in sommige gevallen onmogelijk zijn. Voor het gebruik van TKI kan er vaak een predictieve marker bepaald worden zoals een EGFR mutatie via moleculaire analyse van een tumorbiopt, maar bij mAbs zijn er geen bruikbare predictieve markers. In potentie biedt nucleaire beeldvorming door middel van radioactief gelabelde TKIs of mAbs een mogelijkheid om de opname van het medicijn in de tumor te onderzoeken. Hiermee zouden patiënten die gevoelig zijn voor TKIs of mAbs herkend kunnen worden.

De studies in dit proefschrift onderzoeken de tumorkenmerken van patiënten met NSCLC door middel van PET en <sup>11</sup>C-erlotinib als TKI-PET tracer en <sup>89</sup>Zr-bevacizumab

als immunoPET tracer. Erlotinib en bevacizumab werden gekozen omdat ze vaak gebruikte middelen zijn in de dagelijkse praktijk.

De eerste klinische  $^{11}\text{C}$ -erlotinib PET-studie onderzoekt de invloed van activerende EGFR mutaties op de opname van  $^{11}\text{C}$ -erlotinib in NSCLC tumoren. Deze studie toonde aan dat de traceropname significant hoger was in tumoren met een activerende EGFR mutatie vergeleken met tumoren zonder activerende mutaties. In een tweede klinische studie werd het effect van orale erlotinib therapie op het farmacokinetiek van  $^{11}\text{C}$ -erlotinib, de  $^{11}\text{C}$ -erlotinib opname in de tumor en de tumorperfusie onderzocht. De traceropname in de tumor was bij alle patiënten lager tijdens de erlotinib therapie. Dit werd waarschijnlijk veroorzaakt door een afname in de beschikbare bindingsplaatsen onder erlotinib therapie, dit effect werd

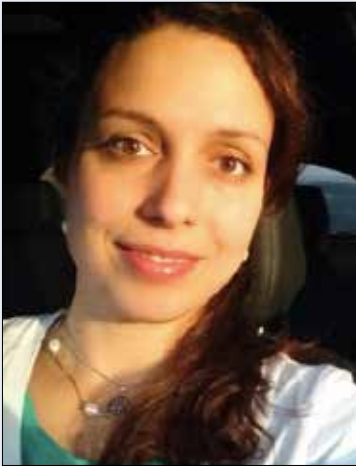
niet veroorzaakt door veranderingen in de tumorperfusie, omdat deze onveranderd bleef onder erlotinib therapie. Een derde klinische studie onderzocht de opname van  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab in NSCLC tumoren. De traceropname in de tumor was gemiddeld viermaal hoger dan in het niet-tumoreus achtergrondweefsel. Hoewel dit de hypothese van de studie bevestigde was het toch opmerkelijk dat de tumoren duidelijk zichtbaar waren tegen de niet-tumoreuze achtergrond omdat VEGF-A, de target van  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab, wordt beschouwd als een vrij circulerende solubele ligand. Dit ondersteunt het idee dat VEGF-A concentraties hoger zijn in de tumorgebieden als gevolg van hoge paracrine expressie en binding aan de extracellulaire matrix. Verder werd er een positieve trend gezien tussen enerzijds de traceropname en anderzijds de overall survival en de progressievrije overleving na

bevacizumab en chemotherapie. TKI-PETtracers hebben in potentie het vermogen om in vivo de affiniteit en daarmee de gevoeligheid van een receptor voor de bijbehorende TKI af te beelden. Dit biedt een unieke meerwaarde voor de diagnostiek wat niet kan worden verkregen met een andere techniek. Echter, het vergt nog veel onderzoek om TKI-PET in de klinische praktijk te krijgen.

Van  $^{89}\text{Zr}$ -bevacizumab (en andere immunoPET tracers) zal het klinische succes uiteindelijk afhangen van enerzijds hoe goed een specifieke gelabelde mAb de expressie van diens target moleculen in de tumor kan imageren en anderzijds hoe goed het target expressieniveau in de tumor uiteindelijk de werkzaamheid van de mAb-behandeling kan voorspellen.

[i.bahce@vumc.nl](mailto:i.bahce@vumc.nl) ♦

# Breast cancer tailored staging using molecular imaging



**S.C. Teixeira, MD, PhD**

September 14, 2017  
University of Amsterdam

*Promotor:*

Prof. E.J.Th. Rutgers, MD, PhD

*Co-promotores:*

M.J.T.F.D. Vrancken Peters, MD, PhD  
M.P.M. Stokkel, MD, PhD

When a woman presents with a suspect lesion in the breast the initial diagnostic work comprises of imaging the affected breast with mammography and screening the affected breast and ipsilateral axilla with ultrasonography. Breast cancer staging is defined using the TNM classification, valuable for treatment planning and prognostic stratification; T is related to the number and size of the primary tumour in the breast, N is for location and number of lymph node metastases and M for the presence of distant metastases. Further treatment consists of chemotherapy (pre-surgery/neo-adjuvant or post-surgery), surgery

and radiotherapy, or a combination of these. Before start of any treatment with curative intent, primary breast cancer patients need to be screened for the presence of distant metastases as a breast cancer patient with distant metastases is treated with so-called “palliative treatment”, intended to prolong life and relieve symptoms.

Distant metastases screening in breast cancer patients is traditionally performed using ultrasound of the liver, a full-body bone-scan (technetium) and a chest X-ray of the lungs. However, recent studies have shown that (<sup>18</sup>F-) FDG PET/CT identifies a higher number of distant metastases in breast cancer patients before receiving neo-adjuvant chemotherapy, compared to conventional imaging. Subsequently a new recommendation was added to the Dutch guidelines for breast cancer diagnostics and treatment (oncoline.nl) indicating that FDG PET/CT is advised for distant metastasis screening in stage III and can be considered in stage II primary breast cancer patients. Standard FDG PET/CT performed in supine position may result in less optimal visualization of the primary tumour because of gravity-related tissue compression and breathing artifacts.

The sensitivity of MRI to detect primary lesions approximates 100% following the introduction of prone position imaging, therefore in some centres an additional MRI in prone position is performed before initiating treatment to better delineate the primary tumour. Prone position was also introduced for PET/CT as an additional tool for imaging locoregional disease but has mostly been studied in smaller patient cohorts. We compared both scanning positions

in 198 stage II/III patients for imaging of the primary tumour and regional lymph nodes. First a PET/CT scan of the thorax was acquired of each patient in prone position followed by a standard PET/CT acquisition from skull base to thighs in supine position. Prone position imaging showed significantly more multifocality and a higher number of avid axillary lymph nodes compared to supine position. These results show that prone position imaging is a valuable addition to standard supine PET/CT for locoregional assessment before start of treatment.

During systemic treatment the regimen can be switched or stopped if the tumour shows insufficient response to better tailor treatment to the reaction of the tumour. MRI is the golden standard for the planning of the operative treatment and it is the mostly used for response monitoring during PST. PET/CT may aid MRI in response monitoring although no advice for clinical practice has yet been formulated. We explored the response monitoring of the primary tumour in 177 patients using one or a combination of both devices. Response was calculated per subtype on MRI using the relative change in the largest diameter of the primary tumour and on PET/CT using  $\Delta$ SUVmax of the primary tumour. We found that response monitoring of HER-2 positive tumours was most accurate using MRI alone. For triple negative tumours, monitoring of response was not significantly different when comparing MRI to PET/CT. For patients with an ER positive primary tumour PET/CT may have additional value, as the accuracy of the combination was better than that of either MRI or PET/CT alone.

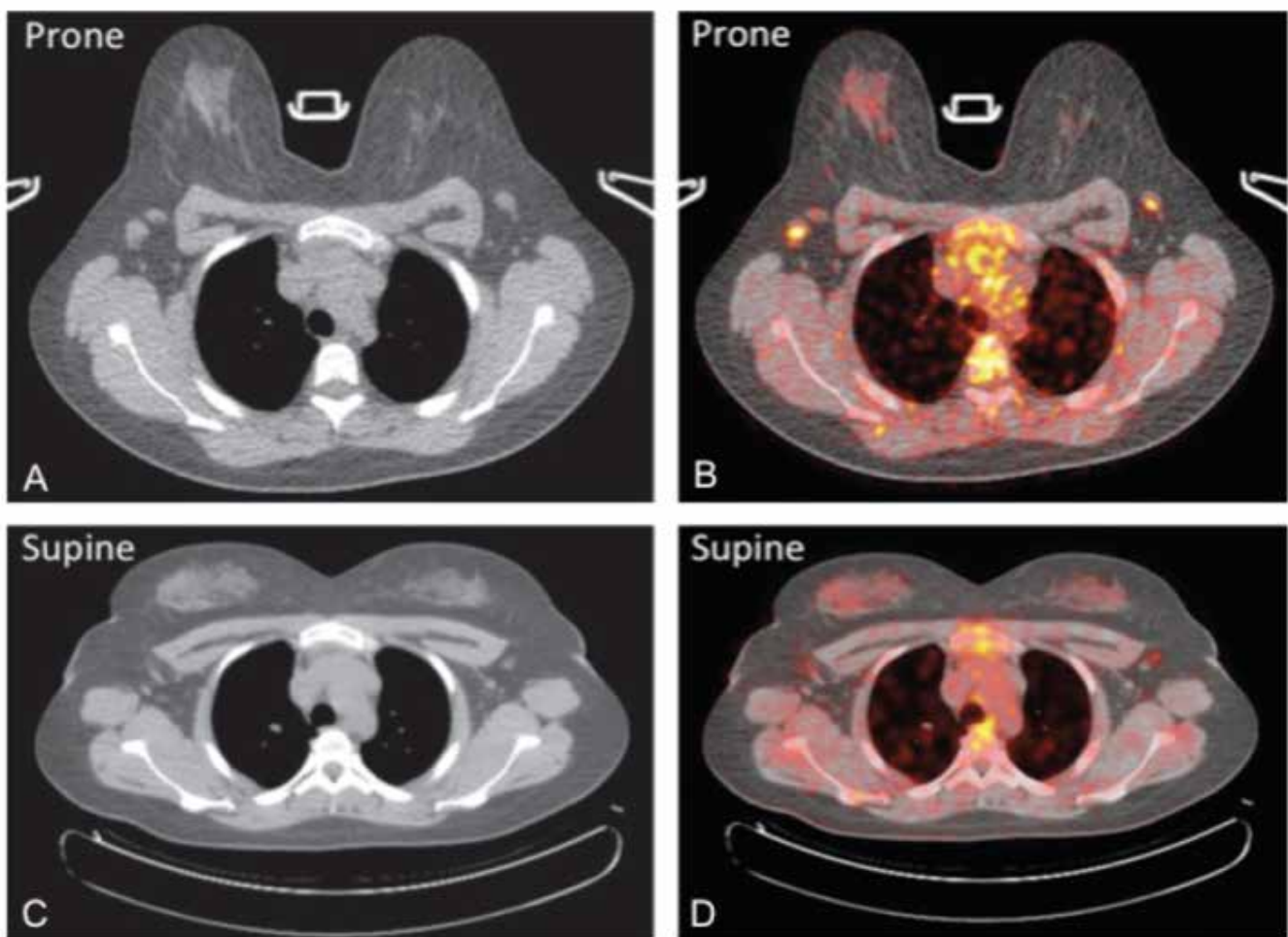
PET/CT imaging is currently advised for distant metastases screening and can aid in staging of regional disease in case of a primary tumour but may also have additional value for response monitoring of ER-positive primary tumours during neoadjuvant treatment. For the detection of primary lesions in the breast PET/CT is not widely being used yet, mainly because of the low sensitivity compared to MRI. Dedicated breast PET (MAMMI-PET) enables high-resolution

imaging without compression to improve detection of primary lesions. When comparing MAMMI-PET to conventional PET/CT for visualization of 206 primary breast cancer lesions, the most impressive results were seen in patients with a small primary lesion (<10 mm), where MAMMI-PET visualized all eight and PET/CT only one. Based on the detection characteristics of the MAMMI-PET a high-precision breast biopsy system was developed (MammoCare system),

subsidized by the European Union, that has shown promising results in the first technical evaluation.

With the current development of new subtype-specific PET(/CT) tracers the above mentioned modalities may be further explored to aid in better tumour characterisation and prediction of therapy response in the near future.

[teixeira.s.c.suzana2112@gmail.com](mailto:teixeira.s.c.suzana2112@gmail.com) ♦



Transversal CT and fused PET/CT images of the thorax taken from the same patient. Images (A) and (B) are made in prone position showing the  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in the axillary lymph node. Images (C) and (D) are acquired in supine position showing  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake lateral from the lymph node, not covering the area on the CT.

# Multiparameter en multimodale beeldvormende technieken in gemetastaseerd colorectaal carcinoom in de lever



**E.G.W. ter Voert, PhD**

September 25, 2017

Radboud Universiteit Nijmegen

*Promotoren:*

Prof. A. Heerschap, PhD

Prof. H.W.M. van Laarhoven, MD, PhD

Prof. L.F.de Geus-Oei, MD, PhD

Prof. W.J.G. Oyen, MD, PhD

Veel patiënten met colorectaal carcinoom ontwikkelen metastasen in de lever. Bij veel patiënten met levermetastasen is alleen een palliatieve systemische chemotherapie behandeling mogelijk, maar in feite reageert maar een deel van de patiënten op deze potentieel toxische en dure behandeling. De behandeling wordt na acht tot negen weken geëvalueerd door naar de verandering in tumorgrootte te kijken. Echter, het meten van de tumorgrootte kan suboptimaal zijn. In dit onderzoek hebben we enkele veelbelovende MRI en PET imaging methoden bekeken die wellicht gebruikt kunnen worden

om de uitkomst van behandeling te voorspellen, voor of kort na de start ervan.

De toename van de totale choline (tCho) concentratie in een tumor gemeten met  $^1\text{H}$ -MR spectroscopie zou kunnen samenhangen met celmembraansynthese in snelgroeiende tumoren. In ons onderzoek werd een toename van het tCho-sigitaal, een kenmerk van maligniteit in vele andere tumoren, niet waargenomen voor levermetastasen. Dit lijkt in tegenspraak met onderzoek naar primaire levertumoren waar verhoogde tCho-waarden werden gevonden. Onze bevindingen kunnen worden veroorzaakt door intrinsieke verschillen tussen primaire tumoren en metastasen, maar kunnen ook zijn ontstaan door een hoog achtergrondsignaal in de lever of door partial volume effecten met tegelijkertijd 'verdunding' van het tCho signaal door tumornecrose.

Tumoren hebben vaak een hogere celdichtheid. Deze celdichtheid zouden we met diffusie gewogen MRI (DWI) kunnen meten. De hierbij gemeten beweegbaarheid of de "apparent diffusion coefficient" (ADC) van de watermoleculen tussen de cellen is een maat voor de celdichtheid. Een lagere ADC betekent dus een hoge celdichtheid. In ons onderzoek hebben we aangetoond dat de ADC een goede coëfficiënt van herhaalbaarheid en correlatie met histopathologie heeft. Samen met de gevoeligheid voor de systemische behandeling suggereert dit dat DWI een uitstekende techniek

is om de respons in gemetastaseerd colorectaal carcinoom te meten.

De behandeling van een hypoxische tumor is vaak minder effectief. In ons onderzoek hebben we onderzocht of deze hypoxische gebieden in kaart te brengen zijn door te kijken naar deoxihemoglobine in de bloedvaten. In zuurstofarme gebieden staat oxihemoglobine zuurstof af en de deoxihemoglobine die overblijft, is paramagnetisch en verstoort daardoor enigszins het homogene magneetveld van de MRI-scanner. Deze veranderingen zijn te meten met  $T_2^*$  MRI en geven dus mogelijk indirect informatie over tumorhypoxie. De coëfficiënt van herhaalbaarheid van de  $T_2^*$  metingen waren redelijk. Er werd echter geen correlatie tussen  $T_2^*$ -waarden, hypoxiemarkers en vaatdichtheid waargenomen.

Dynamic contrast enhanced (DCE) MRI zou informatie kunnen geven over de doorbloeding van een tumor. Door onder andere ademhalingsbewegingen ontstaan er echter artefacten in de uitkomsten van de toegepaste modellen. In ons onderzoek hebben we een procedure ontwikkeld waarmee de bewegingsgerelateerde artefacten te verminderen zijn. Het automatisch verwerpen van incorrecte beelden resulteerde in een significant lagere waarde voor de doorbloeding en een verbeterde coëfficiënt van herhaalbaarheid in levermetastasen vergeleken met niet gecorrigeerde datasets.

Tenslotte hebben we de voorspellende waarde van  $^{18}\text{F}$ -FDG

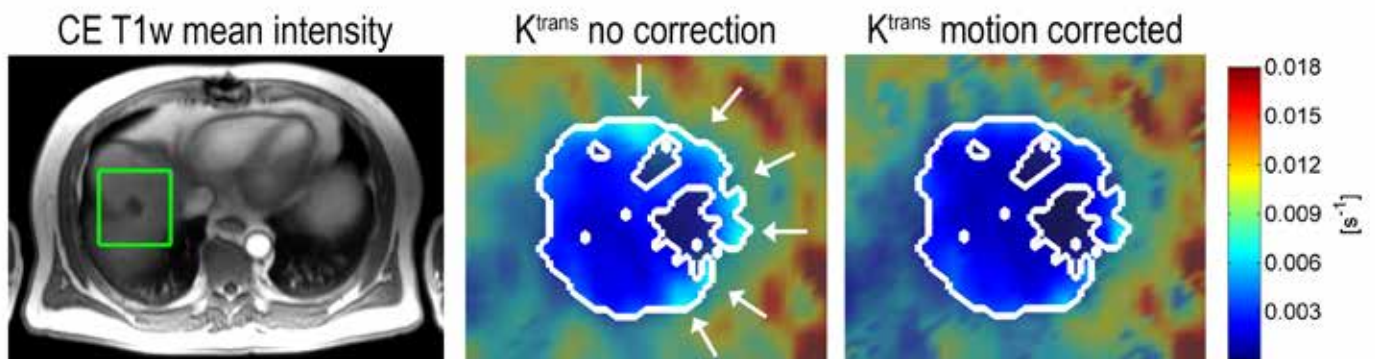


PET, DWI en  $T_2^*$  MRI op de uitkomst van de therapie en de ziekte beschreven. Een lage ADC voor behandeling was geassocieerd met een slechtere progressievrije overleving en algehele overleving. Een hoge maximale standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ), totale lesie glycolyse (TLG) en  $T_2^*$ -signaal voor behandeling was geassocieerd met een slechtere

algehele overleving. Een week na start van behandeling werd een significante daling van  $SUV_{max}$  en een stijging van de ADC waargenomen. Echter, noch de verandering in ADC, noch de  $SUV_{max}$  was voorspellend voor de progressievrije overleving en algehele overleving.  $T_2^*$  veranderde niet significant na de start van de behandeling. Ondanks de

gevoeligheid van DWI en  $^{18}F$ -FDG PET voor vroege behandelingseffecten, hebben veranderingen in deze parameters geen voorspellende waarde voor de uitkomst op lange termijn.

[edwin.tervoert@usz.ch](mailto:edwin.tervoert@usz.ch) ♦



Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) en farmacokinetisch modelleren van de lever met een tumor.

Links:  $T_1$  gewogen ( $T_{1w}$ ) multislice 2D FLASH met een tijdsresolutie van 1,2 seconden en een scantijd van ongeveer drie minuten (148 tijdpunten). Hier afgebeeld is het gemiddelde (in de tijd gezien) van de 148  $T_{1w}$  beelden in 1 slice. Het groene vierkant laat een gebied in de lever zien met daarin een tumor.

Midden:  $K^{trans}$  (volume transfer constante tussen het bloedplasma en de extravasculaire extracellulaire ruimte) is hier voor elke voxel berekend met behulp van het extended Tofts farmacokinetisch model. Hiervoor zijn alle 148 beelden in één image slice gebruikt. Door de beweging van de lever (onder andere ademhaling) zijn niet alle afbeeldingen van dezelfde slice gelijk. Het gevolg zijn artefacten in  $K^{trans}$  die het duidelijkst aan de rand van de tumor te zien zijn (witte pijlen).

Rechts: Als 'Midden', maar nu gebruikt het model alleen beelden die geselecteerd zijn door een structural similarity (SSIM) algorithm, oftewel alleen beelden die op elkaar lijken en dus minimaal verschoven zijn door bewegingen. Hierdoor zijn de bewegingsartefacten minimaal en wordt  $K^{trans}$  nauwkeuriger bepaald.

# Side effects after PRRT with $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE



**H. Bergsma, PhD**

September 26, 2017

Erasmus University Rotterdam

*Promotores:*

Prof. Ir. M. de Jong, PhD

Prof. D.J. Kwekkeboom, MD, PhD †

Prof. W.W. de Herder, PhD

*Co-promotor:*

M.W. Konijnenberg, PhD

Neuroendocrine tumours (NET) are rare neoplasms with differences in clinical presentation, course and prognosis. The age-adjusted incidence varies between 3-6 new cases per 100.000 persons per year. Most of the NETs express the somatostatin receptor subtype 2, which can be utilized for imaging and therapy. Radiolabelled somatostatin analogues (like  $^{111}\text{In}$ -DTPA0]octreotide, OctreoScan®) bind to the somatostatin receptor and the emitted gamma-rays can be detected by a positron (PET) or single photon (SPECT) emission computed tomography scanner. Radiolabelled somatostatin analogues can also be used for peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in NET

patients. In the 90's, PRRT with high amounts of  $^{111}\text{In}$ -octreotide was applied to NET patients, resulting in an improvement of quality of life. Tumour response rates were most in the range of stable disease. However, new DOTA chelators enabled the use of other radionuclides, like yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) and lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ). In the 90's  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC was introduced. Since 2000, NET patients are treated with [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]-octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) in Rotterdam. My thesis covers the side effects in patients treated with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is mainly excreted by and partially reabsorbed in the kidneys, which can cause radiation damage to the glomeruli. Therefore, amino acids are given during PRRT to reduce the absorption of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in the kidneys. Despite administration of amino acids during PRRT with  $^{90}\text{Y}$  labelled somatostatin analogues, a significant annual loss of renal function can be observed, particular in patients with diabetes mellitus, hypertension and alkylating chemotherapy in the past. We analysed the incidence of renal toxicity with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-PRRT, associated risk factors (like hypertension, diabetes mellitus, administered dose and radiation dose to the kidneys) and renal function during follow-up in 209 patients. Also the radiation dose to the kidneys was calculated and compared with the accepted dose limits adopted from external beam radiation. A non-linear effect regression model was used for assessment of risk factors. Only 1% of the treated patients had a grade 2 renal toxicity, no grade 3-4 renal toxicity was observed. The annual decline in renal function was  $3.4 \pm 0.4\%$ . No risk factors could be identified which had a significant effect on the fitted non-linear model. The mean radiation dose to the

kidneys was  $20.1 \pm 4.9$  Gy. In external beam radiation, the tolerable dose for radiotherapy-associated kidney injury is 18 Gy. Our data show that the radiation dose threshold for the kidneys, adopted from external beam radiotherapy and PRRT with  $^{90}\text{Y}$ -labelled somatostatin analogues, does not seem to be valid for PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

Radiation and damage to the bone marrow after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE lead to haematological toxicity (decrease in cell counts) (figure 1). We studied the (sub-)acute haematological toxicity after PRRT in 320 patients treated with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. First of all, we observed the incidence and duration of haematological toxicity according to Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) and assessed risk factors. Also the mean radiation dose to the bone marrow per administered  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in 320 patients was calculated by extrapolation of 32 patients with individualized dosimetry. The median radiation dose to the bone marrow of 320 patients is compared to the generally accepted dose limit of 2 Gy, adopted from patients treated with radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ). Thirty-four (11%) patients developed grade 3-4 haematological toxicity, including fifteen patients who had haematological toxicity for more than six months or who required blood transfusions. The risk factors associated with haematological toxicity are: low renal function, age above 70 years, decreased WBC count ( $< 4.0 \cdot 10^9/l$ ), metastasized disease and high tumour uptake on OctreoScan®. Surprisingly, previous treatment with chemotherapy was not associated with grade 3-4 (sub)acute haematological toxicity, while other studies identified previous chemotherapy as a risk factor. A possible explanation for this

difference could be given by the fact that in our patient population lower doses of previous chemotherapy were given. The average radiation dose to the bone marrow was  $67 \pm 7$  mGy/GBq, which is equal to a median cumulative bone marrow dose of 2 Gy when four cycles of 7.4 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE are given.

Long-term side effects of the bone marrow after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE are identified by the rise in haematological neoplasms. Myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukaemia (AML) are the most frequently found haematological neoplasms after radiation in general. MDS and AML are acquired in 2-3% of the patients treated with PRRT, however the exact mechanisms and correlations are ambiguous. Several factors that might contribute or relate to the development of MDS after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE are; AML, cumulative administered activity, duration/number of PRRT treatments, CTCAE toxicity grade during PRRT in haemoglobin, platelets and white blood cells. We investigated the incidence, course and predicting factors in patients with (suspicion of) haematological neoplasms after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE. Based on data from the Dutch cancer registration, the expected number of 'de novo' haematological neoplasms is 3 out of 274 persons. Eight (3%) out of 274 patients were diagnosed with haematological neoplasms (according to the World Health Organization (WHO)) and 3 (1%) out of 274 patients with bone marrow failure (not classified according to WHO) after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (figure 2). The median latency time of haematological neoplasms is 41 (range 15 - 84) months after the last PRRT cycle in GEP-NET patients. Subacute haematological toxicity grade 3 or 4 during PRRT is a marginally significant risk factor for the development of persistent haematological dysfunction after PRRT.

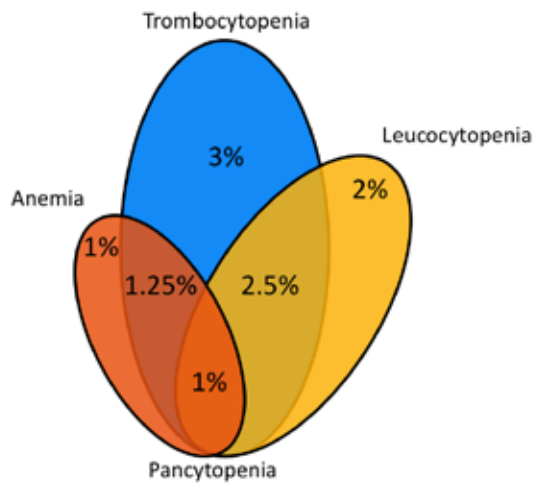


Figure 1. Venn diagram of haematological toxicity (grade 3/4) in 34 out of 320 patients treated with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

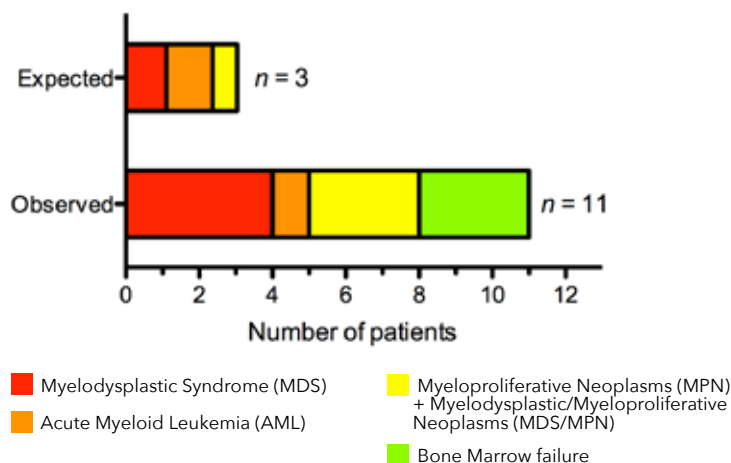


Figure 2. Expected number of persons (3) with haematopoietic neoplasms and type, based on data from The Netherlands Cancer Registry. Observed number of patients (11 out of 274 GEP-NET patients) with persistent haematological dysfunction (PHD) after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

The incidence of renal toxicity in patients treated with four cycles (7.4 GBq per cycle) of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is low and no grade 3-4 renal toxicity was observed. Moreover, the annual decline in renal function after  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is very low. Subacute haematological toxicity after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is mild (11%), however patients with associated risk factors (e.g. low renal function, advanced age) are at risk. The prevalence of (long-term) persistent haematological

dysfunction after PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is 4% in our specific GEP-NET population with a median latency time of 41 months after the first PRRT cycle. The bone marrow dose upper limit for PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE of 2 Gy, adopted from  $^{131}\text{I}$  therapy, does not seem to be valid for PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, which is higher.

[bergsmahb@gmail.com](mailto:bergsmahb@gmail.com) ♦

Wetenschappelijk Najaarssymposium van de NVNG

# Technische ontwikkelingen in de radiotherapie



Figuur 1. Paneldiscussie met de gastsprekers van de ochtendsessie "Technische ontwikkelingen in de radiotherapie". Van links naar rechts, Dr. Wouter Vogel (nucleair geneeskundige en radiotherapeut NKI/AVL, Amsterdam), Prof. Dr. Marco van Vulpen (radiotherapeut, medisch directeur HollandPTC, Delft), Prof. Dr. Daniela Thorwarth (klinisch fysicus, Tübingen, Duitsland) en Prof. Dr. Jan Langedijk (klinisch fysicus, UMCU, Utrecht)

## Vrije inzendingen

### Hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection

Rassam F<sup>1</sup>, Cieslak KP<sup>1</sup>, van Gulik TM<sup>1</sup>, Bennink RJ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Academic Medical Centre Amsterdam, The Netherlands

<sup>2</sup>Department of Radiology and Nuclear medicine, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

#### Introduction

<sup>99m</sup>Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy (HBS) enables

measurement of future remnant liver (FRL) function and was implemented in the preoperative routine after definition of the cut-off value for prediction of postoperative liver failure (LF) in 2010. This study evaluates the results since the routine implementation of HBS.

#### Methods

163 patients who underwent major liver resection were included. Insufficient FRL volume and/or FRL function <2.7%/min/m<sup>2</sup> were indications for portal vein embolization (PVE). Non-PVE patients were compared with a historical cohort (n = 55). Primary endpoints were postoperative LF and LF related mortality.

#### Results

29/163 patients underwent PVE; 8/29 patients because of insufficient FRL function despite sufficient FRL volume. According to FRL/body-weight ratio and standardized liver volumetry, 16/29 and 11/29 patients, respectively, would not have undergone PVE. LF and LF related mortality were significantly reduced compared to the historical cohort (9/55 (16.4%) and 2/134 (1.5%) in the historical group and present series, respectively; p < 0.001). HBS appeared superior in the identification of patients with increased surgical risk compared to the CT volumetric methods.

#### Conclusion

Implementation of HBS in the preoperative work-up led to a function oriented use of PVE and was associated with a significant decrease in postoperative LF and LF related mortality.

[r.bennink@amc.uva.nl](mailto:r.bennink@amc.uva.nl)

### Can transplant renal scintigraphy predict the duration of delayed graft function? A dual center retrospective study

Benjamins S<sup>1,2</sup>, Pol RA<sup>1</sup>, de Geus-Oei LF<sup>3,6</sup>, de Vries APJ<sup>4</sup>, Glaudemans AWJM<sup>2</sup>, Berger SP<sup>5</sup>, Slart RHJA<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Division of Transplant Surgery, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>2</sup>Medical Imaging Centre, University



of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>3</sup>Department of Radiology, Division of Nuclear Medicine, Leiden University, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, and Leiden Transplant Centre, Leiden University, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands

<sup>6</sup>Department of Biomedical Photonic Imaging, University of Twente, Enschede, The Netherlands

### Introduction

This study focused on the value of quantitatively analysed and qualitatively graded renal scintigraphy (RS) in relation to the expected duration of delayed graft function (DGF) after kidney transplantation (KTX). A more reliable prediction of DGF duration may result in a more tailored and patient-specific treatment regimen post-KTX.

### Methods

From 2000 to 2014, patients with early transplant dysfunction and a post-KTX <sup>99m</sup>Tc-MAG3 RS, within three days post-KTX, were included in a dual centre retrospective study. Time-activity curves of RS procedures were qualitatively graded and various quantitative indices (R20/3, TFS, cTER, MUC10) were combined with a new index (Average upslope). The DGF duration was defined as the number of days of dialysis-based/functional DGF.

### Results

A total of 377 patients were included, with a mean age ( $\pm$  SD) of  $52 \pm 14$  years, and 58% were male. A total of 274 (73%) patients experienced DGF  $\geq 7$  days. Qualitative grading for the

prediction of DGF  $\geq 7$  days had a sensitivity and specificity of respectively 87% and 65%. The quantitative indices with the most optimal results were cTER (76% sensitivity, 72% specificity), and Average upslope (75% sensitivity, 73% specificity).

### Conclusion

Qualitative RS-grading and the quantitative indices cTER and Average upslope predict DGF  $\geq 7$  days with a high sensitivity. The specificity is particularly limited for qualitative scoring, while quantitative indices show better results. This finding may help to support both clinicians and patients in managing early post-operative expectations.

[s.benjamens@umcg.nl](mailto:s.benjamens@umcg.nl)

## Lutetium-177-PSMA-617 therapy for prostate cancer - initial results from the UMC Utrecht

van Kalmthout LWM, Braat AJAT, de Keizer B, Krijger GC, Ververs TF, de Roos R, Lam MGEH

Department of Nuclear Medicine, University Medical Centre Utrecht, the Netherlands

### Introduction

The transmembrane protein PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) represents a suitable target for targeted radionuclide therapy in patients with metastatic, castration resistant prostate carcinoma (mCRPC). When bound to the  $\beta$ -emitter lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu), <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 accumulates in prostate cancer tissue, resulting in local radiation of the tumour cells.

### Methods

Retrospective analysis of patients treated with 6 GBq/cycle <sup>177</sup>Lu-

PSMA-617 intravenously in the UMC Utrecht from December 2016 to September 2017. Toxicity, biochemical and imaging response were assessed after two cycles. Toxicity was reported according to the CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Biochemical response was defined as any PSA-decline. Imaging response on <sup>68</sup>Ga-PSMA PET after two treatment cycles was evaluated by visual comparison to baseline <sup>68</sup>Ga-PSMA PET.

### Results

18 patients were analysed; median age was 70.5 years. Previous treatment strategies included (salvage) surgery, androgen deprivation therapy, radiation-, chemo- and radionuclide therapy. Median PSA level at baseline was 240 ng/ml. Patients underwent 1-6 cycles (median 2 cycles). At baseline, 10/18 patients suffered from pain, which was reduced in 40%, resulting in cessation or reduction of analgesics. Toxicity included xerostomia grade I in 17% and fatigue grade I in 33%. Biochemical response was found in 67%; PSA decline of >50% in 33%. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET follow-up imaging showed partial response in 63%, stable disease in 22% and progressive disease in 18%.

### Conclusion

<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 seems a promising treatment strategy for mCRPC patients, however prospective studies or randomized-controlled trials are warranted to determine the definite role and place of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in the treatment of prostate cancer.

[l.w.m.vankalmthout-2@umcutrecht.nl](mailto:l.w.m.vankalmthout-2@umcutrecht.nl) ♦



## Early response evaluation by <sup>18</sup>F-FDG PET influences management in gastrointestinal stromal tumour patients treated with neo-adjuvant intent

Farag S<sup>1</sup>, de Geus-Oei LF<sup>2,3</sup>, van der Graaf WT<sup>4,5</sup>, van Coevorden F<sup>6</sup>, Grunhagen DJ<sup>7</sup>, Reyners AKL<sup>8</sup>, Boonstra PA<sup>8</sup>, Desar I<sup>4</sup>, Gelderblom H<sup>9</sup>, Steeghs N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Netherlands Cancer Institute / Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Department of Medical Oncology, Amsterdam, The Netherlands

<sup>2</sup>Leiden University Medical Centre, Department of Radiology, Leiden, The Netherlands

<sup>3</sup>University of Twente, MIRA Institute, Enschede, The Netherlands

<sup>4</sup>The Radboud University Medical Centre, Department of Medical Oncology, Nijmegen, The Netherlands

<sup>5</sup>The Institute of Cancer Research, London, UK

<sup>6</sup>Netherlands Cancer Institute / Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Department of Surgical Oncology, Amsterdam, The Netherlands.

<sup>7</sup>Erasmus MC - Cancer Institute, Department of Surgical Oncology, Rotterdam, The Netherlands

<sup>8</sup>University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Department of Medical Oncology, Groningen, The Netherlands

<sup>9</sup>Leiden University Medical Centre, Department of Clinical Oncology, Leiden, The Netherlands

### Introduction

Early response evaluation by <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) is effective in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) treated with imatinib and recommended in GISTs treated with neo-adjuvant intent. Yet, it is unclear whether this effects treatment decisions.

### Methods

All patients in the Dutch GIST Registry treated with imatinib with neo-adjuvant intent were identified. Only FDG PETs made within eight weeks after initiation or change (in dose or switch) of imatinib were included. Responses were derived from radiological reports and defined in three categories: 1) complete response; 2) partial response; 3) no response. Change in management was defined as a difference between pre-PET and post-PET treatment plans. Four categories were defined: change in 1) surgical management; 2) systemic treatment; 3) treatment objective (from curative to palliative); 4) management regarding a second tumour.

### Results

Seventy FDG PETs for early response evaluation in 63 patients treated with neo-adjuvant intent were identified. Forty-one patients (65.1%) had a KIT exon 11 and 22 (34.9%) had a non-KIT exon 11 mutation (15 other and 7 unknown mutations). Of the 70 scans 64 (87.1%) had a baseline, 50 (71.5%) showed metabolic response (partial and complete), and 18 (25.7%) led to change in management. Change in management was strongly correlated with a lack of response ( $p < 0.001$ ) and a non-KIT exon 11 mutation ( $p < 0.001$ ). Mutational status and response were strongly correlated ( $p < 0.001$ ). Out of 29 FDG PETs conducted in non-KIT exon 11 GISTs, 15 (51.7%) led to change in management: 1 (3.4%) in surgical management, 6 (20.7%) in systemic treatment, 7 (24.1%) in both and 1 (3.4%) regarding a second tumour. Out of 51 FDG PETs conducted in KIT exon 11 GISTs, change in management was seen three times (5.9%): twice in systemic treatment (dose increase after partial response was seen) and once regarding a second tumour. No change in treatment objective was seen.

### Conclusion

In contrast to GIST patients harbouring a KIT exon 11 mutation, in non-KIT exon 11 mutated GISTs treated with neoadjuvant intent early response evaluation by FDG PET often leads to change in management.

[s.farag@nki.nl](mailto:s.farag@nki.nl)

## Need for myocardium movement correction during rubidium-82 stress PET for reliable blood flow quantification

Koenders SS<sup>1,4</sup>, van Dijk JD<sup>1</sup>, Jager PL<sup>1</sup>, Slump CH<sup>4</sup>, Ottervanger JP<sup>3</sup>, van Dalen JA<sup>2</sup>

Isala hospital, Department of <sup>1</sup>Nuclear Medicine and <sup>2</sup>Medical Physics, <sup>3</sup>Cardiology Zwolle, The Netherlands and <sup>4</sup>Technical Medicine, University of Twente, Enschede, The Netherlands

### Introduction

Upward creep of the heart during myocardial perfusion imaging may affect rubidium-82 PET myocardial blood flow (MBF) quantification, in particular when using regadenoson. Due to regadenoson, lung volume may increase and thereby repositioning of the diaphragm and myocardium can occur. However, this effect on MBF quantification is unknown.

### Methods

We retrospectively included 46 consecutive patients who underwent dynamic rest-pharmacological induced (regadenoson) stress PET with rubidium-82. Occurrence of upward creep was assessed by identifying differences between the automatically drawn myocardium contour and the rubidium-82 activity as identified

in each of 26 reconstructed time-frames of the stress PET. We manually corrected for the identified differences. Next, uncorrected and motion-corrected stress MBFs were calculated and compared for the three vascular territories: left anterior descending artery (LAD), left circumflex artery (LCX) and right coronary artery (RCA). Furthermore, coronary flow reserve (CFR) was calculated.

**Results**

Upward creep was observed in 25 (54%) of the 46 patients. The mean MBF (ml/min/g) between the uncorrected and motion-corrected stress scans differed 8%, -2% and -35% for the LAD (p=0.15), LCX (p=0.30) and RCA (p<0.001), respectively. Motion correction resulted in a decreasing MBF in the RCA territory in 23 of the 25 patients. The lower MBF in the RCA territory resulted in a decrease of the CFR of 37% (p<0.001).

**Conclusion**

Upward creep correction during rubidium-82 PET significantly changes stress MBF and CFR quantification values in the RCA territory and may influence diagnostic interpretation. Myocardium movement detection and correction seems needed for reliable MBF quantification when using regadenoson.

s.s.koenders@isala.nl ♦

# Addendum bij Nascholing: Workshop lymfoom: de Lugano criteria

uit TvNG 2017-03, p 1782-3

In tabel 1 van het artikel uit de derde TvNG van vorig jaar, wordt de indicatie voor een PET/CT abusievelijk gemarginaliseerd. Door de HOVON Imaging group, maar ook door

de internationale imaging groep (1), wordt een staging én end-of-treatment PET/CT geadviseerd voor alle FDG-avide lymfomen. De enige typen lymfoom die niet standaard

voor PET/CT in aanmerking komen, zijn small lymphocytic lymphoma (SLL), marginal zone lymphoma (MZL) en enkele cutane lymfomen. Tabel 1 wordt dan als volgt: ♦

Tabel 1.

Histologie	Voor therapie	Respons mid-therapie	Respons na therapie	Follow up
<b>FDG-avide</b>				
DLBCL	ja	studieverband	ja	nee
Hodgkin lymfoom	ja	studieverband	ja	nee
Folliculair lymfoom st. I-II	ja	studieverband	ja	nee
Folliculair lymfoom st. III-IV	ja	studieverband	ja	nee
Mantelcellymfoom	ja	studieverband	ja	nee
<b>Variabel FDG-avide</b>				
Andere agressieve lymfomen	ja	studieverband	ja	nee
Andere indolente lymfomen	nee	studieverband	nee	nee

1. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014;32:3048-58

*Dienst in de kijker*

## Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Het Canisius-Wilhelmina ziekenhuis (CWZ) in Nijmegen is een samenwerkend topklinisch ziekenhuis (STZ) dat de regio Nijmegen al meer dan 160 jaar van ziekenhuiszorg voorziet. Het CWZ is in de jaren zeventig ontstaan uit een fusie tussen het katholieke Canisius Ziekenhuis en het protestantse Wilhelminaziekenhuis. Na enkele omzwervingen door de Nijmeegse binnenstad is het ziekenhuis sinds 1992 gevestigd aan de Weg door Jonkerbos. Het CWZ is aangesloten bij het Santeon samenwerkingsverband van zeven STZ ziekenhuizen.

In het ziekenhuis is reeds medio jaren zestig een isotopenlaboratorium aanwezig. Uit dit laboratorium, destijds geleid door radiologen dr. Beelen en dr. Engelen, ontstond in 1982 de afdeling nucleaire geneeskunde. Als nucleair geneeskundige werd mw. dr. Turek-Maischeider aangesteld. De afdeling beschikte op dat moment over één enkelkops gammacamera (Siemens Orbiter). Specifieke bereidingen van de radiofarmaca vonden in eerste instantie plaats in samenwerking met

het Radboud ziekenhuis, later werd het overgrote deel intern bereid. Door de introductie van nieuwe wet- en regelgeving, waarbij de eisen voor een radionuclide laboratorium werden verhoogd, werd er in 2005 voor gekozen om de bereiding van de radiofarmaca uit te besteden aan GE Healthcare.

In 1995 ging mw. Turek-Maischeider met vervroegd pensioen en werd mw. E. Schoenmakers aangesteld als nucleair geneeskundige. In 2010 trad Maarten Vinken toe tot de vakgroep nucleaire geneeskunde. Wegens gezondheidsredenen was mw. Schoenmakers in 2015 helaas genoodzaakt haar werkzaamheden te beëindigen, waarna Rick Hermsen als nucleair geneeskundige werd aangesteld.

Door de groei in aantal en diversiteit van de verrichtingen is het camerapark door de jaren heen sterk aan verandering onderhevig geweest. In 1997 werd een dubbelkops camera geplaatst, de Siemens Ecam (op dat moment de eerste binnen Nederland), gevolgd

door een tweede Ecam in 2005. De Orbiter bleef gedurende deze periode volop in bedrijf om pas in 2013, na jaren trouwe dienst, plaats te maken voor een dedicated myocardcamera in verband met het sterk gestegen aantal myocardscans. Gekozen werd voor een moderne camera met solid-state technologie, de D-SPECT van Spectrum Dynamics. Deze was op het moment van aanschaf de eerste die werd geïnstalleerd in de Benelux. In 2016 werden de Ecams vervangen door een Symbia Intevo SPECT-CT van Siemens.

Naast de gestage toename van het aantal conventionele onderzoeken had inmiddels ook de PET/CT revolutie het CWZ aangedaan. Nadat in eerste instantie patiënten hiervoor naar het RadboudUMC verwezen werden, werd in 2008 een Philips Gemini 64 TF geplaatst. Heden worden er in huis enkel onderzoeken met FDG verricht, echter de plaatsing van een cyclotron op het terrein van het RadboudUMC (gerund door Radboud Translational Medicine B.V.) zal op termijn het gebruik



*De afdeling in 1995 en 2007, met Orbiter en Ecam op de achtergrond*



*De afdeling anno nu.*

van andere PET-tracers mogelijk maken. Daarnaast onderzoekt de afdeling momenteel de mogelijkheden tot aanschaf van een nieuwe, state-of-the-art PET/CT.

Door een enthousiaste groep urologen met interessegebied prostaatcarcinoom werd de PSMA PET/CT scan in 2016 toegevoegd aan het diagnostisch arsenaal; deze worden in het RadboudUMC verricht en in huis beoordeeld en verslagen. Eveneens in 2016 is er begonnen met Radium-223 therapieën en de mogelijkheid wordt onderzocht om in de toekomst Lu-177-PSMA therapieën aan te bieden, al dan niet in studieverband in samenwerking met het Radboud. Het mag dan ook geen verrassing heten dat prostaatcarcinoom binnen het CWZ als speerpunt wordt gezien.

Op de afdeling worden verder poliklinisch therapieën met I-131 en Sm-153 aangeboden, alsmede tumorlokalisatie van mammacarcinoom met behulp van I-125 zaadjes. In het kader hiervan werd in 2011 een uniek digitaal volgsysteem voor deze bronnen ontwikkeld in samenspraak met de multidisciplinaire gebruikersgroep. Momenteel bestaat het team naast genoemde nucleair geneeskundigen uit een afdelingshoofd (dhr. G. Nijeboer), een manager bedrijfsvoering (mw. C. de Bont) en een klinisch fysisicus

(dhr. F. Bastin). De laborantengroep is met de alsmar toenemende vraag naar nucleaire diagnostiek meegegroeid en bestaat momenteel uit dertien bevroren MBB-ers. Bovendien is er een zeer goede samenwerking met de afdeling radiologie.

De afgelopen jaren zijn de afdelingen radiologie en nucleaire geneeskunde flink verbouwd, waarbij in februari 2018 de laatste fase is afgerond. Hiervan heeft de afdeling redelijk wat hinder ondervonden, desondanks heeft de patiëntenzorg door ieders inzet hier niet onder geleden. Het resultaat

mag er dan ook zijn! De afdeling is naast de eigentijdse look - inclusief lichtgevende visjes op de muren - ook weer aangepast aan de nieuwste eisen. Om het feest compleet te maken is er onlangs een nieuw EPD in gebruik genomen (HiX van Chipsoft) alsmede een nieuw PACS (Agfa Enterprise Imaging met Oasis processing en viewing software). Dankzij een hecht team en een volledig gemoderniseerde afdeling zijn wij helemaal klaar voor de toekomst!

*rick.hermesen@cwz.nl*  
*m.vinken@cwz.nl* ♦



*Team nucleaire geneeskunde op het jaarlijkse dagje uit.*



## Prof. Dr. Anne M.J. Paans



Op zondag 17 december 2017 overleed na een kort ziekbed Prof. Dr. Anne Paans. De avond ervoor zat ik bij een uitvoering van de 6<sup>e</sup> Symfonie van Gustav Mahler, zijn Noodlotsymfonie. Het zal u niet verbazen dat -wetende van zijn situatie- tijdens die muziek mijn gedachten met regelmaat afdwaalden naar het lot dat Anne trof. In het eerste deel van die symfonie spelen twee muzikale thema's de hoofdrol, mars en koraal, die elkaar afwisselen en uiteindelijk fuseren tot een climax. Mijn gedachten dwaalden af naar de jaren '70 en '80 van de vorige eeuw waarin de positronemissietomografie in Nederland (en daarbuiten) vorm kreeg. Willem (Wim) Vaalburg en Anne Paans zag ik weer samen aan het werk; Wim verbeeld door de mars, Anne door het koraal. Wim liep voorop. Anne was de rustige, nuchtere persoonlijkheid op de achtergrond die zich niettemin goed liet horen en zijn mening niet onder stoelen of banken stak. Dankzij een enorme kennis. Zo kende Anne van iedere scanner de details. Hij bouwde eigenhandig een PET-camera uit een dubbelkops-gammacamera. De software die hij ontwikkelde heeft nog lang de basis gevormd van de software van CTI/Siemens.

Anne kende ook de wetgeving op het gebied van radioactiviteit als z'n broekzak en dus ook de gaten in die broekzak. Waarmee hij met regelmaat het systeem versloeg. Ooit werd Anne gevraagd wat te doen als de vertragingstanks te vol dreigden te raken voor er geloosd kon worden. Iedereen zou zeggen dat er dan tijdelijk niet gewerkt kan worden. Anne's antwoord echter: 'Dan verdunnen we met water, zodat we onder de wettelijke grens komen en kunnen lozen'.

Deze kwaliteiten zette hij ook in voorbij het dagelijkse werk. Anne heeft bestuursfuncties vervuld binnen de NVNG, was jarenlang lid van de Medisch-Ethische Toetsingscommissie van het UMCG en was ook maatschappelijk actief. Hij speelde een centrale rol in de restauratie van het historische, 13<sup>e</sup> eeuwse kerkje in Noordwolde, Groningen (in het bijzonder het orgel uit 1658) van waaruit ook Anne's uitvaart plaatsvond. De waardering bleef niet uit en werd toegekend in de vorm van het Officierschap in de Orde van Oranje Nassau.

Het tweede deel. Het Adagio. De muziek is lieflijk. Mijn gedachten gingen terug naar de jaren negentig van de vorige eeuw en het eerste decennium van deze eeuw. De verhuizing van het Kernfysisch Versneller Instituut, waar de eerste stappen op het gebied van de positronemissietomografie waren gezet, naar het -toen nog- Academisch Ziekenhuis Groningen werd een feit. PET kreeg grond onder de voeten in de kliniek. Ik herinner me die jaren als één groot crescendo. Elk jaar weer meer stappen gezet, meer patiënten gescand, ja zelfs een tweede camera erbij. De komst van PET/CT. De nauwe

verankering in de kliniek, toen al. Het is de sleutel tot de succesvolle afdeling die er nu nog steeds staat. En waar Anne een centrale plaats innam. Tot na zijn pensioen in 2009 bleef hij -ondanks een brozer wordende gezondheid- actief, onder meer bij de vervanging van het oude cyclotron door het huidige IBA cyclotron. Het noodlot lijkt ver weg.

Maar het noodlot is niet weg. Het derde deel van de symfonie is het Scherzo. Mahler pakt de noten uit het eerste deel maar maakt er nu een helledans van. Het symboliseerde voor mij de laatste twee weken van Anne's leven, waarin een ongeneeslijk gemetastaseerde maligniteit werd gediagnosticeerd en hij geconfronteerd werd met zijn eigen sterfelijkheid.

Het laatste deel begint. Het deel met doffe dreunen van een houten hamer op een houten kist. Een verbeelding van hoe de mens weerloos is tegen de krachten van de natuur. Het zijn in mijn gedachten de laatste dagen van Anne. En dan valt de hamer. Anne Paans' nalatenschap is groot en blijvend. Er kan worden teruggekeken op een uitermate zinvol leven. Anne laat een erfenis achter die vele patiënten tot voordeel strekt tot op de huidige dag en dat ook in de toekomst zal doen. Het zijn er niet veel die dat kunnen zeggen.

**Jan Pruim**

[j.pruim@umcg.nl](mailto:j.pruim@umcg.nl) ♦



## Clemens H.J.M. Ticheler



Met grote ontsteltenis en droefheid berichten wij dat op oudejaarsdag onze zeer gewaardeerde collega, Clemens Ticheler, ons geheel onverwacht ontvallen is. Clemens was, na een 21-jarig dienstverband in Twente, sinds 2015 aan het LUMC verbonden als sectiehoofd nucleaire geneeskunde en plaatsvervangend opleider. In die hoedanigheid nam hij zitting in het Concilium Radiologicum, na jarenlange ervaring in het Concilium der Nucleaire Geneeskunde. In 2015 werd Clemens NVNG bestuurslid, was hij EANM delegate (deputy) en was hij lid van de Raad Beroepsbelangen en de Werkgroep Diagnostiek in de Federatie Medisch Specialisten. Clemens nam actief deel aan zowel kwaliteits- als opleidingsvisitaties, waarbij zijn unieke eigenschap om kritische opmerkingen op een vriendelijke, doch duidelijke manier over te brengen, uitstekend van pas kwam. Clemens is geboren (1963) en getogen in het gemoedelijke Twente, dat hij in 1981 verliet om in Nijmegen geneeskunde te gaan studeren. Na zijn afstuderen in 1989, volgde hij in Nijmegen de opleiding tot nucleair geneeskundige. Na zijn registratie in 1993 ging hij terug naar Twente en werd hij medisch manager in Hengelo. Hier had hij alle ruimte om de afdeling nucleaire geneeskunde verder te

ontwikkelen. Zeer nauwgezet startte hij met protocollair werken en tussen 2003 en 2007 coördineerde hij diverse verbouwingen: de afdeling werd ruimer, er werden nieuwe PET/CT en SPECT/CT's geplaatst en een hotroom werd gebouwd. Clemens had oog voor het multidisciplinaire karakter van ons vak en was voorstander van het in huis bereiden van radiofarmaca, om flexibiliteit en expertise te kunnen behouden en meer kans te maken op het verkrijgen van een volledige opleiding in de toekomst. Zijn voorzitterschap van de ziekenhuisbrede investeringscommissie werkte hierbij efficiëntie verhogend. Ten behoeve van het verkrijgen van een groter adherentiegebied, om een ruimer palet van verrichtingen aan te kunnen bieden, ging Clemens samenwerken met Almelo. Dit leidde tot een succesvolle fusie. In 2012 werd gestart met de nieuwbouw van één gezamenlijke afdeling. In die tijd werd tevens de samenwerking gestart met het Medisch Spectrum Twente en ook de samenwerking met de Universiteit Twente werd geïntensiveerd. Clemens begeleidde studenten Technische Geneeskunde en er was zelfs sprake van plaatsing van een PET/MRI door de Universiteit Twente op het ziekenhuisterrein van het MST. Zijn eerste klus (afdelingsfusie Hengelo-Almelo) verliep echter veel succesvoller dan zijn tweede klus (integratie ZGT-MST). Als medisch manager op drie locaties werd Clemens er wel eens moedeloos van. Het was in die fase dat Clemens bevattelijk was voor mijn uitnodiging om met mij een nieuwe uitdaging aan te gaan in Leiden. Ook daar had de nucleaire geneeskunde een flinke boost nodig om op academisch niveau terug te komen, ook daar speelde regionale samenwerking een belangrijke rol, en ook daar waren er meerdere verbouwingen nodig om state-of-the-art nucleaire geneeskunde te kunnen

bedrijven. Clemens met zijn ervaring als medisch manager, en ik met mijn ervaring op wetenschappelijk gebied, zouden elkaar uitstekend aanvullen om de Leidse doelen te kunnen bereiken. En zo startte ons avontuur in het LUMC. In de 2,5 jaar dat Clemens in het LUMC gewerkt heeft, heeft hij een zeer belangrijke rol gespeeld in de modernisering van de nucleaire geneeskunde. Zijn grote verantwoordelijkheidsgevoel en tact waren daarbij van grote waarde. Hij startte op een zeer onrustig moment in Leiden. Velen herinneren zich nog hoe hij op een luchtige manier met iedereen een praatje maakte, waarbij hij liet doorschemeren dat hij van eenieder een mening wilde horen over de situatie. Zijn neutrale houding viel meteen op: hij was kalm en zonder vooroordelen. Hij wilde een goed team van de sectie maken. Wat op dat moment nodig was, was begrip, rust, 'law and order'. En dat bracht hij, op een zeer constructieve manier. Bij lastige kwesties liet hij zijn nuchtere verstand de boventoon voeren. Wij kennen Clemens als een zachtaardige, hartelijke, goedlachse, en bovenal aardige collega. Clemens was laagdrempelig benaderbaar en besprekingen waren plezierig dankzij zijn droge humor op onverwachte momenten. Clemens is in onze heterogene staf onvervangbaar, hij was door zijn unieke persoonlijkheid en luisterend oor het cement van onze staf. Het is nog niet te bevatten dat Clemens niet meer in ons midden zal zijn. Voor nu zullen we dit gemis een plek moeten geven, en samen met elkaar zullen we er alles aan doen om succesvol voort te bouwen op zijn nalatenschap. Onze gedachten gaan uit naar zijn familie en dierbaren. Wij wensen hen heel veel sterkte bij het dragen van dit grote verlies.

**Lioe-Fee de Geus-Oei**

*l.f.de\_geus-oei@lumc.nl* ♦

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde  
ISSN 1381-4842, nr. 4, december 2017  
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

dr. B.F. Bulten  
benbulten@gmail.com  
dr. R.A. Valdés Olmos  
r.a.valdes\_olmos@lumc.nl

#### Redactie

dr. J.J.M. Balink  
dr. M. Bauwens  
drs. B. Bosveld  
drs. N. Bouwmans  
drs. J. Emmering  
ir. J.A.C. van Osch  
drs. E.C. Owers  
A. Reniers  
drs. G.N. Stormezand

#### Bureau redactie

drs. Anuska Muijres  
T: 0475 600589  
E: anuska@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  
Annieke 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](http://www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl)

#### Verschijningsdata, jaargang 40

Nummer 2: 26 juni 2018  
Nummer 3: 25 september 2018  
Nummer 4: 6 december 2018

#### Verschijningsdata, jaargang 41

Nummer 1: 26 maart 2019

#### Aanleveren kopij, jaargang 40

Nummer 2: 1 april 2018  
Nummer 3: 1 juli 2018  
Nummer 4: 15 september 2018

#### Aanleveren kopij, jaargang 41

Nummer 1: 1 januari 2019

#### Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij

Het verlenen van toestemming tot publicatie in dit tijdschrift houdt in dat de auteur aan de uitgever onvoorwaardelijk de aanspraak overdraagt op de door derden verschuldigde vergoeding voor kopiëren, als bedoeld in Artikel 17, lid 2, der Auteurswet 1912 en in het KB van 20-7-1974 (stb. 351) en artikel 16b der Auteurswet 1912, teneinde deze te doen exploiteren door en overeenkomstig de Reglementen van de Stichting Reprorecht te Hoofddorp, een en ander behoudend uitdrukkelijk voorbehoud van de kant van de auteur.

# Cursus- en congresagenda 2018

## NVNG Wetenschappelijke Voorjaarsbijeenkomst - Thema "Prostaatcarcinoom"

20 April 2018, Auditorium Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn. [m.hilgerink@zgt.nl](mailto:m.hilgerink@zgt.nl)

## Prostaatcancer Overleg 2018 - Interdisciplinaire casuïstiekbespreking

9 April 2018, Van der Valk Hotel, Groningen-Hoogkerk  
11 April 2018, Mercure Hotel Amsterdam City  
25 April 2018, Van der Valk Hotel de Bilt-Utrecht  
22 Mei 2018, Van der Valk Hotel Den Haag-Nootdorp  
28 Mei 2018, Van der Valk Hotel Nijmegen-Lent  
[www.bureau-prevents.nl](http://www.bureau-prevents.nl)

## Eight International Symposium on Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Cancer - Consensus Conference

20 - 21 April 2018, Royal College of Physicians, London, UK. <https://eighthsnb.com>

## WFNMB 2018 - 12th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology

20 - 24 April 2018, Melbourne, Australia <http://wfnmb2018.com>

## 5<sup>th</sup> European IRPA Congress "Encouraging Sustainability in Radiation Protection"

4 - 8 June 2018, The Hague, The Netherlands <https://irpa2018europe.com/>

## SNMMI 2018 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

23 - 27 June 2018, Philadelphia, Pennsylvania, USA <http://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=23027>

## NVKF Lustrumcongres 2018 - De Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica bestaat dit jaar 45 jaar.

4 - 5 Oktober 2018, Philharmonie te Haarlem, <https://lustrumnvkvf2018.nl/>

## ISNS 2018 - International Sentinel Node Society Biennial Meeting

11 - 13 October 2018, Kioi Conference, Tokyo Garden Terrace, Japan <http://www2.convention.co.jp/isns2018>

## EANM 2018 - 31<sup>st</sup> Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

13 - 17 October 2018, Düsseldorf, Germany <http://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>

## RSNA 2018 - Radiological Society of North America Annual Meeting

25 - 30 November 2018, McCormick Place, Chicago  
<http://rsna-2018.com>

## NVNG lustrumsymposium n.a.v. 50 jaar Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde - Thema "Van 'wereld vol wonderen' naar 'de wondere wereld van de Nucleaire Geneeskunde'"

14 December 2018. Locatie wordt nog bekend gemaakt.

## Adreswijzigingen

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



# MET DUIDELIJKHEID KOMT PRECISIE RECEPTOR-GERICHTE SCHILDWACHTKLIERDETECTIE

## Lymphoseek<sup>®</sup>

kit voor bereiding van <sup>99m</sup>Tc-tilmanocept voor injectie



LYMPHOSEEK<sup>®</sup> kan als add-on geneesmiddel bij de zorgverzekeraar worden gedeclareerd<sup>1</sup>

Indicaties: schildwachtklieerdetectie bij volwassen patiënten met borstkanker, melanoom of gelokaliseerd plaveiselcelcarcinoom van de mondholte

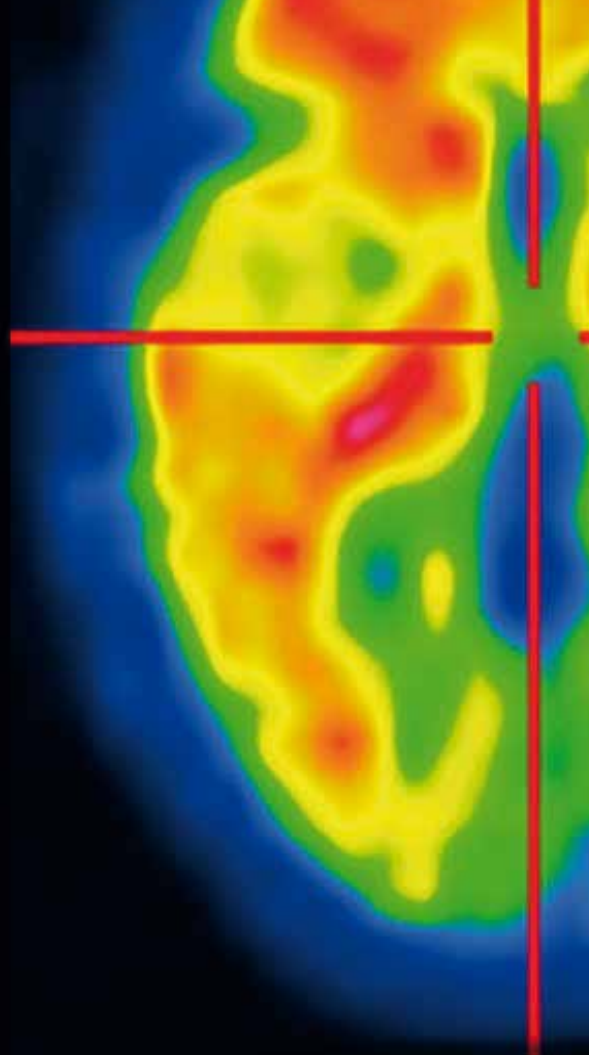




# The value of colour scaling

VIZAMYL is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour<sup>1</sup>

VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments<sup>2</sup>

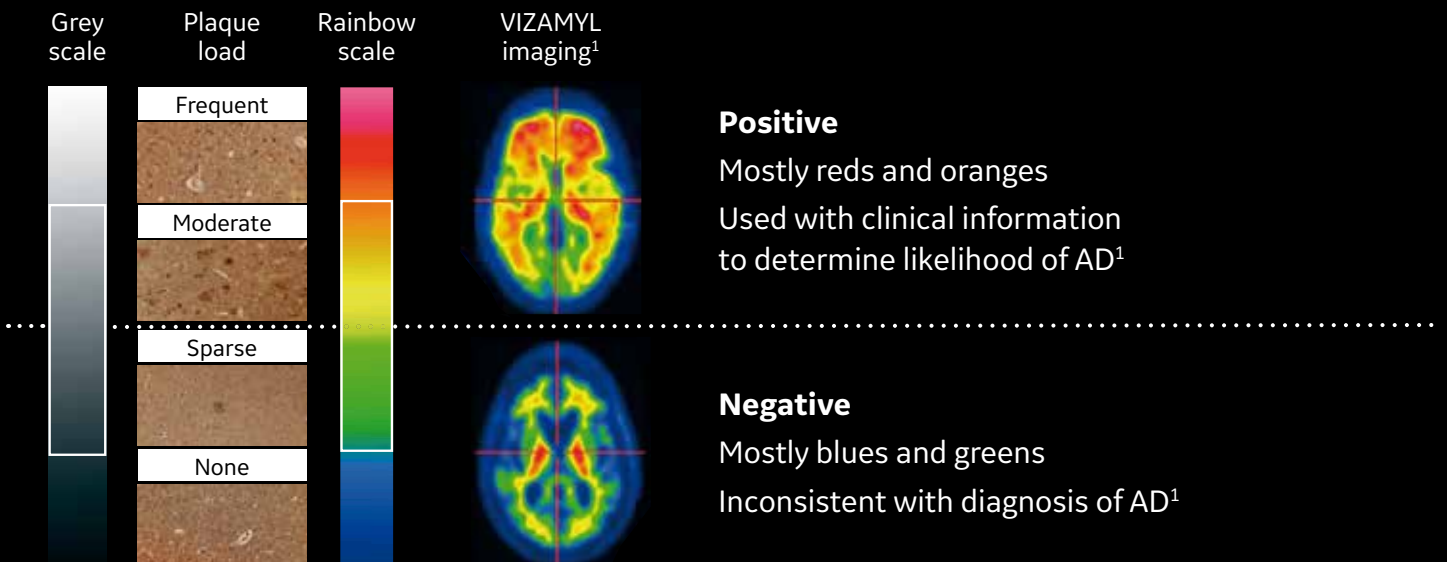


**Sensitivity: 91%**

**Specificity: 90%**

n=106  
VIZAMYL imaging vs autopsy standard of truth

VIZAMYL colour imaging provides accurate differentiation – even in equivocal cases with a borderline plaque load<sup>2</sup>



**References:**

- VIZAMYL flutemetamol (<sup>18</sup>F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), August 2014.
- Ikonomic MD *et al.* Acta Neuropathol Commun 2016; 4(1): 130.

**Abbreviations**

AD: Alzheimer's disease  
PET: positron emission tomography

Prescribing information can be found elsewhere in this magazine

