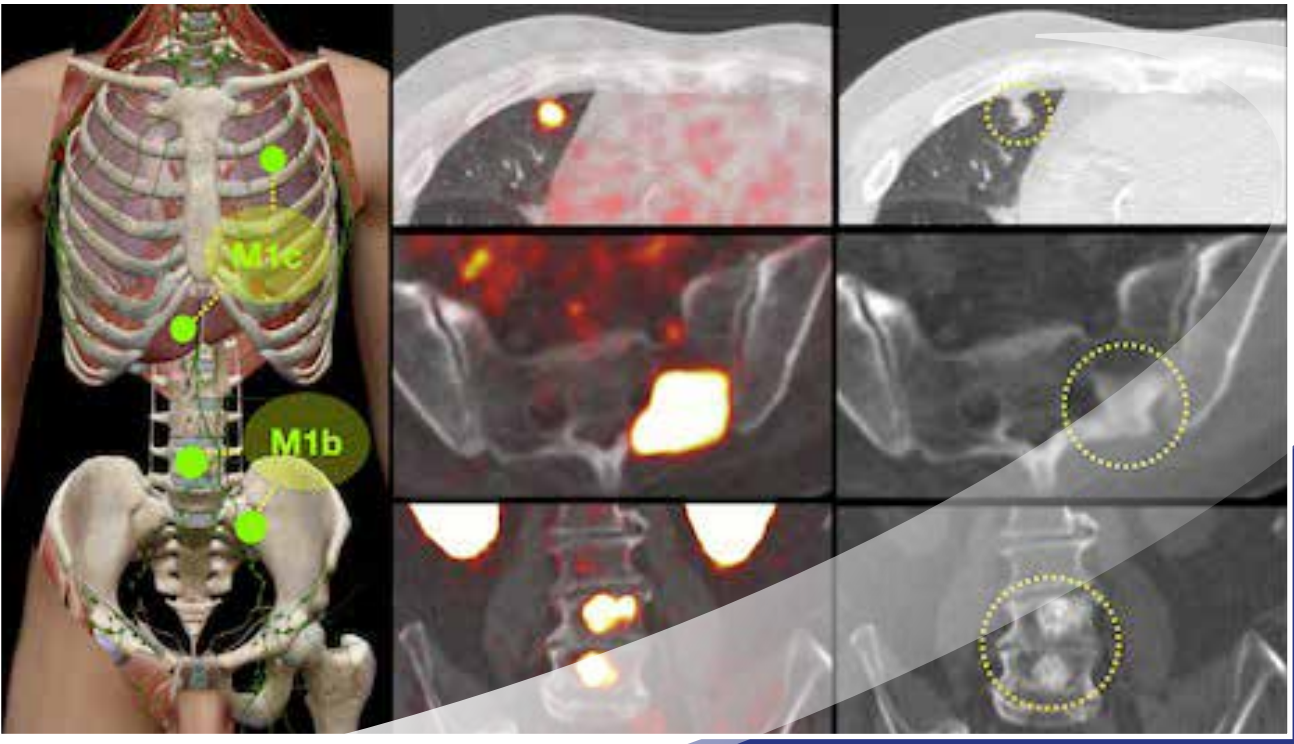
tijdschrift voor

NUCLEAIRE GENEESKUNDE



Het FIELD-LAB initiatief:
nucleaire geneesmiddelen
voor gepersonaliseerde kankerbehandeling

FDG-PET/CT bij het melanoom:
waarde acquisitie op maat bevestigd

Case report:
Het belang van op tijd stoppen van immunoglobulinen

PSMA-PET/CT en TNM-classificatie
bij het gemetastaseerd prostaatcarcinoom

41e jaargang 2019 nummer 2 issn 1381 - 4842

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

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

Farmaceutische vorm:
Oplossing voor infusie. Heldere, 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), somatostatinereceptor-positieve gastro-entero-pancreatische neuroendocriene tumoren (GEP-NET's) bij volwassenen. 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 somatostatinereceptoren (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 ≥ 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 behandelingsschema 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 als bolus worden geïnjecteerd. Premedicatie met anti-emetica dient 30 minuten voor de aanvang van de infusie van de aminozuuroplossing te worden geïnjecteerd. De aanbevolen infusiemethode voor de toediening van Lutathera is de zwaartekrachtmethode. Tijdens de toediening dienen de aanbevolen voorzorgsmaatregelen te worden genomen. Lutathera dient rechtstreeks vanuit de oorspronkelijke container te worden geïnfundeerd. De injectieflacon mag niet worden geopend en de oplossing mag niet worden overgebracht naar een andere container. Tijdens de toediening mag uitsluitend wegwerpmateriaal worden gebruikt. Het geneesmiddel dient te worden geïnfundeerd 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 ≥ 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, cytopenieën 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 beenmergtoxiciteit met trombocytopenie, lymfopenie, anemie of pancytopenie. Nefrotoxiciteit met hematurie, nierfalen, proteïnurie. Bloedcreatinine verhoogd, misselijkheid, braken, vermoeidheid, elektrocardiogram 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

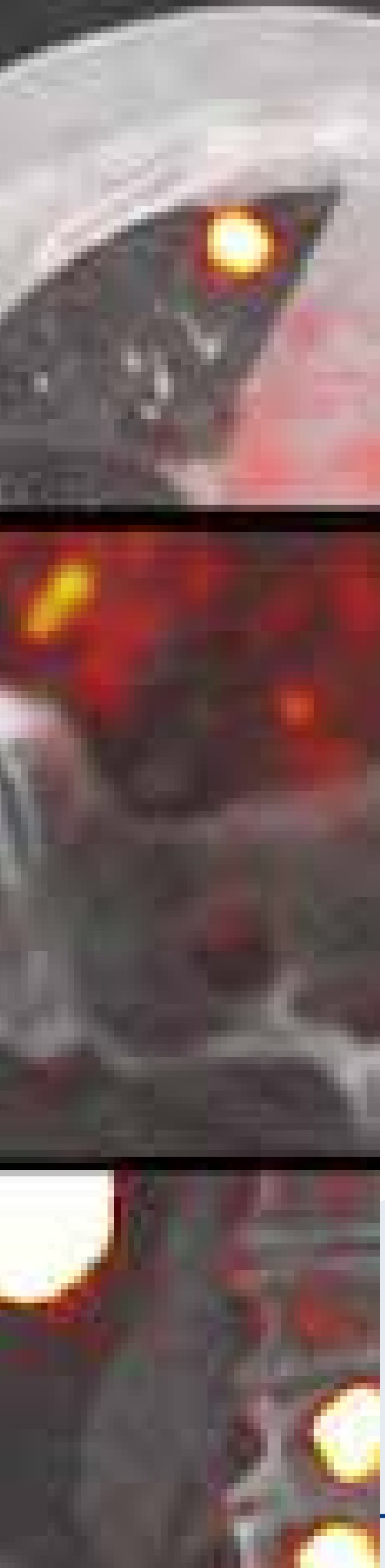
Advanced Accelerator Applications
LUTATHERA®
Lutetium (177Lu) oxodotreotide

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

www.idb-holland.com



INHOUD

ONDERZOEK IN DE KIJKER
FIELD-LAB initiatief: Ontwikkeling van nieuwe nucleaire geneesmiddelen vanuit Petten voor gepersonaliseerde behandeling van kankerpatiënten
Interview met K. Codée-van der Schilden en S. de Groot 2194

ORIGINEEL ARTIKEL
Clinical benefit of routine true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT for patients with malignant melanoma
A.M. van den Berk, J.P. Esser 2197

KLANKBORDGROEP NVNG
Een kort stukje over de klankbordgroep NVNG 2201
J. Lavalaye

ONDERWIJS IN DE KIJKER
EANM Focus Meeting 2: 'Molecular imaging of dementia, the future is here'
G. Stormezand 2205

CASE REPORT
'A spoonful of sugar helps the medicine go down' but interferes with image quality: The importance of adequate patient preparation for ^{18}F-FDG PET/CT
L.W. van Golen, Chahid, F.S. Kleijwegt, H.J. Verberne 2207

PROEFSCHRIFT
The two sides of the coin of psychosocial stress: evaluation by positron emission tomography 2209
P. Kopschina Feltes

BESCHOUWING
PSMA-PET/CT bevindingen bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom in het licht van de TNM-classificatie
J.J. Reimerink, S.M.A. Jansen, P.C. Baars, M.T.J. Bus, S. Jap-A-Joe, F. Sivro, R.A. Valdés Olmos 2211

UIT DE OUDE DOOS
Ereleden van de NVNG door de jaren heen 2217

CURSUS- EN CONGRESAGENDA 2218

Redenen voor optimisme

Ieder voorjaar wordt de redactie van het TvNG door de NVNG gevraagd om een jaarverslag op te stellen.

Wat maakt zo'n jaarverslag bijzonder dit jaar?
Ten eerste het feit dat de NVNG in 2018 haar vijftigjarig bestaan heeft gevierd met als hoogtepunt het congres van 14 december gehouden in De Efteling. Het collectief trotse gevoel van die dag is reeds gememoreerd door de hoofredactie in de editorial van het vorige nummer van het TvNG. De dubbeldikke jubileumeditie van het TvNG voorzien van een cover met een gouden randje, kan echter worden beschouwd als de punt van een ijsberg die tijdens 2018 o.a. 13 beschouwingen, 5 originele stukken, 10 interviews, 16 proefschriftsamenvattingen en twee Dienst-in-de-Kijker bevatte. De oplage van het TvNG groeide in dezelfde periode tot 1250 exemplaren.

Maar ook de gemoderniseerde internetsite van het TvNG beleefde bewogen tijden. Gedurende het afgelopen jaar zijn 33 berichten en 15 video's met achtergrondinformatie of interviews verschenen. Deze internetsite van het tijdschrift wordt in toenemende mate bezocht. Dit is te meten aan de hand van het aantal weergaven, aangegeven tussenhaakjes, van de top-5 van gepubliceerde interviews: Dirk Wyndale (233), Differentianten aan het Woord (221), Fijs van Leeuwen (101), Kees Hoefnagel (73) en Het OLVG in de Kijker (56).

Het laatste punt dat het jaarverslag dit jaar zo bijzonder maakt en waarop de redactie met voldoening terugkijkt, is de enthousiaste reactie op de oproep van het TVNG voor het inzenden van fotomateriaal voor de rubriek Uit de Oude Doos, die vanaf 2019 een vaste plaats in het tijdschrift heeft gekregen.

We kunnen samenvatten op basis van al deze feiten dat het TvNG in 2018 een gedecideerde stap heeft gemaakt op weg naar een permanente bron van documentatie binnen de vereniging.

Er zijn echter redenen om de jubileumstemming nog voort te zetten. Want dit 2019 is een jaar waarin het TvNG zijn veertigjarig bestaan viert. In het kader van deze unieke gebeurtenis wil de redactie de komende maanden aandacht besteden aan de toekomst. In samenwerking met het officiële kwartaalblad van de Nederlandse Vereniging voor Radiologie, MemoRad, zijn er een aantal auteurs gevraagd voor een bijdrage betreffende hun toekomstvisie over specifieke aspecten van beeldvorming en nucleaire geneeskunde. Dit zal vormkrijgen als beschouwing of interview en zal in het themanummer van december gepubliceerd worden.

Van een blik op de toekomst naar de realiteit van het heden. In dit tweede nummer van 2019 besteedt het TvNG, door middel van een interview met Karlijn Codée-van der Schilden en Sander de Groot, aandacht aan het FIELD-LAB project dat de NRG (Nuclear Research and consultancy Group) vanuit Petten heeft gelanceerd;

naar verwachting zal dit initiatief de komende jaren een belangrijke plaats in de nucleaire geneeskunde in Nederland krijgen. Daarnaast wordt, in een tweede artikel in het TvNG over het onderwerp dit jaar, de waarde bevestigd van ^{18}F-FDG PET/CT acquisitie op maat bij het melanoom. Na een stuk van de klankbordgroep NVNG wordt de EANM Focus Meeting, recent gehouden in Cannes, over moleculaire beeldvorming van dementie, gerecenseerd. Vervolgens benadrukt een case report het belang van het op tijd stoppen van immunoglobulinen die een relatief hoge glucosegehalte bevatten om een adequate PET/CT met ^{18}F-FDG te krijgen. Na de samenvatting van een proefschrift worden in een beschouwing PSMA-PET/CT bevindingen bij lymfogene- en hematogene metastasering in het licht van de TNM-classificatie en de nomogrammen voor risicoschatting bij het prostaatcarcinoom besproken. Tenslotte memoreert de rubriek 'Uit de Oude Doos' de ereleden van de NVNG door de jaren heen.

We kunnen concluderen dat er voor het TvNG genoeg redenen zijn om de optimistische klanken die het afgelopen jaar afsloten, in 2019 te continueren.

Renato Valdés Olmos & Ben Bulten
Hoofdredacteuren

Coverfoto : PSMA-PET/CT en metastasering op afstand volgens de TNM-classificatie. Het beeld komt uit de beschouwing 'PSMA-PET/CT in het licht van de TNM-classificatie' van J.J. Reimerink et al.

Interview met Karlijn Codée-van der Schilden en Sander de Groot

FIELD-LAB initiatief: Ontwikkeling van nieuwe nucleaire geneesmiddelen vanuit Petten voor gepersonaliseerde behandeling van kankerpatiënten

In januari van dit jaar heeft NRG (Nuclear Research and consultancy Group) vanuit Petten aangekondigd dat het samenwerkingsverband 'Kansen voor West' een subsidie van 6,8 miljoen euro heeft toegekend aan de ontwikkeling van het FIELD-LAB. Deze bijdrage van Kansen voor West, vanuit het Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling (EFRO), zal voor een intensivering en versnelling van het FIELD-LAB traject zorgen. Het FIELD-LAB is een initiatief van NRG en partners en is uitgebracht in het consortium Advancing Nuclear Medicine. Het project ambieert een unieke broedplaats te creëren voor de ontwikkeling van een nieuwe generatie nucleaire geneesmiddelen. Zo kunnen er in de toekomst nog meer patiënten geholpen worden met een behandeling op maat.
Gebaseerd op de relevantie van het initiatief voor de nucleaire geneeskunde interviewt het TvNG in deze uitgave dr. Karlijn Codée-van der Schilden en ir. Sander de Groot. Beiden zijn nauw betrokken bij de uitvoering van dit project.

Karlijn Codée-van der Schilden (Haarlem, 1974), werkt sinds 2007 bij NRG aan de ontwikkeling van medische isotopen in samenwerking met verschillende Nederlandse, en ook buitenlandse, academische ziekenhuizen en centra. Hieruit is het FIELD-LAB consortium ontstaan. Binnen het FIELD-LAB is zij verantwoordelijk voor de samenwerkingsprojecten met de academische partners.

Sander de Groot (Nijmegen, 1973) is sinds 2000 werkzaam bij NRG op gebied van de ontwikkeling van nucleaire technologie en infrastructuur in Petten, en productontwikkeling van nucleaire technologie voor energie, industriële en medische toepassingen. Sinds 2018 is hij manager van het NRG programma medische isotopenontwikkeling, waaruit ook het FIELD-LAB is voortgekomen.

Interview

Het project is gericht op een betere behandeling op maat. We vernemen dat het FIELD-LAB een voortraject heeft gehad. Hoe is het initiatief tot stand gekomen? Is er een tijdslijn te schetsen?

NRG heeft een aantal jaren geleden besloten zich te richten op de ontwikkeling van nieuwe medische isotopen en daarbij haar activiteiten uit te breiden van bestralen naar het maken van radiochemicals, of radioactieve uitgangsproducten voor de productie van radiofarmaca. Hierin zijn wij de samenwerking aangegaan met academische ziekenhuizen om samen radiofarmaca te ontwikkelen op basis van nieuwe veelbelovende isotopen. We hebben ervaren dat dit een lang traject is waarbij ook de stap naar klinische studies erg groot is, met name vanwege de hoge kosten en beperkte beschikbaarheid van de juiste faciliteiten en isotopen. Uit de

Groepsfoto van de FIELD-LAB partners: NRG, PALLAS, Antoni van Leeuwenhoek/Nederlands Kanker Instituut, Erasmus MC, Radboud UMC, Amsterdam UMC en Future Chemistry

behoefte ontwikkeling te versnellen en betaalbaar mogelijk te maken is het FIELD-LAB voortgekomen.

De Petten site is uniek door de aanwezigheid van alle relevante schakels voor de productie van isotopen en radioactieve uitgangsproducten. NRG is van plan de site daar uit te breiden en te upgraden. Voor veel specialisten betrokken bij de nucleaire geneeskunde heeft Petten historisch gezien, een voorname rol gespeeld in de ontwikkeling van het vakgebied. Welke zijn of zullen de verschillen met toen zijn?
Die rol wil Petten vooral blijven spelen. Met het FIELD-LAB breiden we de mogelijkheden uit, door hoogwaardige producten dichtbij de reactor te maken. We willen daarmee de ontwikkeling van veelbelovende nieuwe nucleaire medicijnen versnellen, en meer nucleaire medicijnen richting reguliere behandeling te krijgen. Dit wordt mogelijk gemaakt doordat wij kleine batches kunnen produceren.

Het project berust op het creëren van een efficiënte nucleaire infrastructuur volgens het one-stop-shop concept voor de ontwikkeling en productie van radioactieve uitgangsproducten. Hoe is de situatie nu en wat zal het verschil maken?
De ontwikkeling van nieuwe radioactieve uitgangsproducten is al langer gaande bij NRG. Maar voor klinische studies is GMP kwaliteit gewenst. Op dit moment zal een ontwikkeling dus verschillende locaties in het land moeten vinden om een product van de juiste kwaliteit te kunnen maken. Met de GMP faciliteiten die in Petten gerealiseerd worden voor het FIELD-LAB kunnen we efficiënt, zonder transport, met minimaal tijdsverlies nucleair materiaal GMP-waardig produceren voor klinische studies. Daarmee maken we meer ontwikkelingen sneller mogelijk.

Het FIELD-LAB dient vooral om GMP-geneesmiddelen voor humane toepassing sneller beschikbaar te maken. Zal het ook verschil maken voor de ontwikkeling van niet-GMP radiochemicals voor preklinisch onderzoek?
In FIELD-LAB brengen wij alle partijen samen voor een efficiëntere ontwikkeling van nieuwe nucleaire geneesmiddelen. Niet-GMP radiochemicals zijn deels nu al beschikbaar in FIELD-LAB, hiervoor kunnen we namelijk de bestaande infrastructuur in Petten gebruiken. Op basis hiervan kunnen we preklinisch onderzoek dus nu al ondersteunen.

Zullen in het FIELD-LAB alleen bestaande isotopen sneller toegepast kunnen worden, of zullen er ook nieuwe isotopen gebruikt kunnen worden die nu nog

Oene Zwaagstra, Karlijn Codée-van der Schilden en Lida Magielsen staan bij de CISSPECT DESK-LAB automatische module die mede door dit NRG researchteam is ontwikkeld. Deze module wordt binnen het FIELD-LAB ingezet voor een humane studie.

niet gangbaar zijn in de medische zorg?
FIELD-LAB is de broedplaats voor nieuwe nucleaire medicijnen. Daarbij horen ook isotopen die nu nog niet gangbaar zijn. Het FIELD-LAB zal dus ook isotopen beschikbaar gaan maken, die nog een grote toekomst voor zich hebben, maar op dit moment nog maar weinig worden gebruikt in onderzoek omdat ze beperkt beschikbaar zijn.

Volgens het projectvoorstel wil NRG samen met diverse universitaire centra samenwerken met als doelen het versnellen van de introductie van nieuwe nucleaire geneesmiddelen voor gepersonaliseerde behandeling van kankerpatiënten, het opzetten van een FIELD-LAB voor multidisciplinair onderzoek en ontwikkeling en door het beschikbaar maken van radioactieve uitgangsproducten voor preklinisch en klinisch onderzoek. Wordt in een verdere fase een uitbreiding van de mogelijkheden naar andere centra overwogen? Wordt er ook een uitbreiding in Europees verband verwacht?
Het FIELD-LAB is beschikbaar voor iedereen die op basis van de isotopen van het FIELD-LAB een product wil ontwikkelen, zowel voor R&D/ preklinische fases, als voor GMP productie voor klinische studies. We zijn gestart met de samenwerking met partijen die (ook letterlijk) dichtbij NRG stonden en waar al een samenwerking mee was, maar we verwachten zeker uitbreiding binnen en buiten Nederland, de belangstelling is groot.

Het initiatief doelt op samenwerking met onderzoeksafdelingen van universitaire medische centra. Zullen er ook start-ups/spin-offs en bestaande (radio-)farmabedrijven, zowel in het binnen- als buitenland bij betrokken worden?
Het doel van het FIELD-LAB is om nieuwe producten te helpen versneld door klinische fases te komen, zodat producten eerder de markt kunnen bereiken. Start-ups/spin-offs en farmabedrijven spelen hierin een cruciale rol en zijn of worden daarom ook zeker betrokken bij het FIELD-LAB. De aanwezigheid van hoogwaardige infrastructuur, academische kennis en marktgerichte bedrijven zal de kracht van het FIELD-LAB zijn.

codee@nrg.eu
s.degroot@nrg.eu♦

Clinical benefit of routine true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT for patients with malignant melanoma

A.M. van den Berk; J.P. Esser, MD

Meander Medical Centre, department of Nuclear Medicine, Amersfoort, the Netherlands

Abstract

Objective Due to the unpredictable way malignant melanoma can metastasise, there are many proponents who advocate scanning the complete body for staging, restaging or surveillance instead of a partial-whole-body. We performed this study in order to assess the added benefit of scanning true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT (vertex to toes) compared to partial-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT (vertex to upper thigh) in patients with proven melanoma.

Methods We retrospectively reviewed the reports of all routine true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT studies performed for staging, restaging or surveillance between March 2006 and March 2018 in patients with proven melanoma. Results were tabulated according to location of primary tumour, metastases located in the region vertex to upper thigh and metastases located in the lower extremities.

Results We included 212 ^{18}F-FDG PET/CT scans made in this patient group. Not a single scan showed metastases in the lower extremities when the primary tumour was not located in the lower extremities.

Conclusion True-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT has no additional useful information in patients with melanoma compared to partial-whole-body scan, unless the primary tumour location is/was located in the lower extremities or is unknown.

Introduction

Malignant melanoma is one of the most lethal malignancies worldwide. Although it represents only 4% of the skin cancers, it is responsible for 80% of deaths from dermatological cancers. Despite prevention campaigns as well as public education, incidence is increasing, especially in Caucasian populations (1). Mortality rates also show an increase although less than the increase of the incidence.

The Netherlands has one of the highest incidences of melanoma in Europe (2). According to the IKNL (Netherlands Comprehensive Cancer Organization) the absolute number of new melanoma patients increased from 1561 patients in 1990 to 6588 patients in 2016 (3). Even if this figure is corrected for change in age structure, there is an increase from 10.2 per 100,000 inhabitants in 1990 to 32.3 in 2016 (4).
Due to the increase in both incidence and survival, more and more people are seen with a medical history of melanoma. These people are at increased risk of a second primary melanoma. There is evidence that patients, in whom a second primary melanoma is found, have a higher risk of death (5). Early diagnosis is very important; 5-year overall survival decreases from 95-100% at stage I to 9-28% at stage IV (6).
According to a systematic review of Danielsen et al., ^{18}F-FDG PET/CT had a mean sensitivity of 96% and a specificity of 92% for detection of metastases in melanoma patients. The positive and negative predictive values were, respectively, 92% and 95% (7). It has added value in detecting soft-tissue metastases, nodal metastases, and metastases that cannot be detected with morphological changes on conventional imaging or that are inaccessible to clinical examination. ^{18}F-FDG PET/CT may also detect unsuspected, additional primary melanomas or other tumours (8,9). According to various guidelines ^{18}F-FDG PET/CT is indicated for staging, restaging and surveillance of melanoma, especially in stage IIIb, IIIc and IV.

Melanoma has an unpredictable metastatic pattern. Even very small tumours are able to metastasize to any organ in the body through either lymphatic or haematogenous spread. Occasionally haematogenous spread is seen without lymph node involvement (1). Given this propensity it is recommended to include both upper and lower extremities in the imaging field of view while acquiring a ^{18}F-FDG PET/CT (8). This requires extending the routinely

obtained scans from partial-whole-body scan (vertex to upper thigh) to true-whole-body scan (vertex to toes) in melanoma patients. The consequences are higher radiation exposure for patients and increased scan time. This increase in scan time in turn, increases the risk of motion artefacts and reduces the number of patients that can be scanned on a single day.
The objective of this study is to investigate the clinical benefit of true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT compared to partial-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT in melanoma patients.

Material and methods

This is a retrospective review of ^{18}F-FDG PET/CT scans and the scan reports, performed between March 2006 and March 2018 at the Meander Medical Centre in Amersfoort, the Netherlands.
Criteria for inclusion into the study were:

- ^{18}F-FDG PET/CT performed for staging, restaging or surveillance of proven melanoma
- ^{18}F-FDG PET/CT performed as true-whole-body scan (from vertex to toes)
- Availability of complete patient care reports

^{18}F-FDG PET/CT scans were acquired using a Siemens Biograph PET/CT scanner, 40 slice CT. Patients had to fast at least 6 hours. Approximately 60 minutes following intravenous administration of 70-450 MBq ^{18}F-FDG, a non-contrast CT for attenuation was acquired from vertex to toes, followed by a PET scan of the same region (150 seconds per bed position).

We reviewed all ^{18}F-FDG PET/CT scans and the corresponding reports. The location of the primary tumour and metastases located in the region vertex to upper thigh and/or in the lower extremities were registered (figure 1).

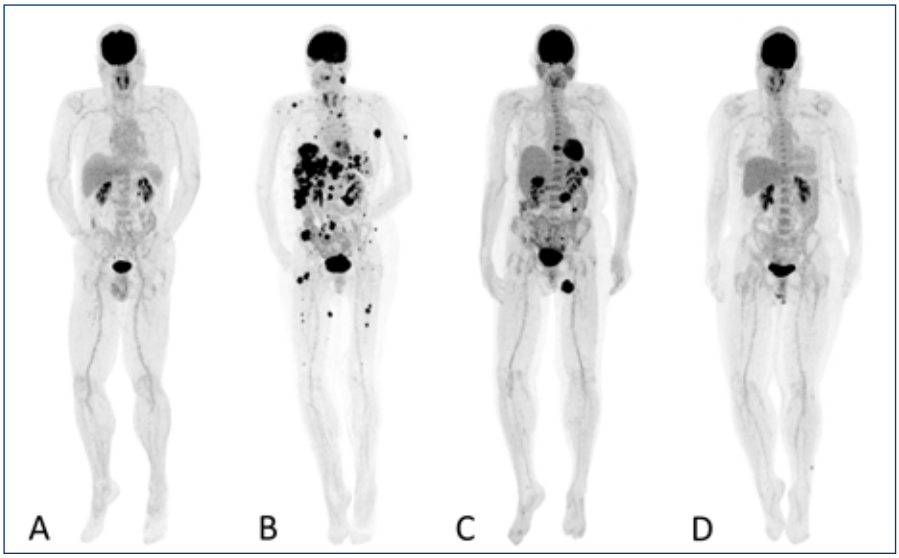


Figure 1. A: ^{18}F-FDG PET/CT scan with normal physiological uptake. B: ^{18}F-FDG PET/CT scan with extensive metastasis in the entire body. The primary tumour was on the ear. C: ^{18}F-FDG PET/CT scan with metastases in the area vertex to thigh. Primary tumour was on digit I left foot. D: ^{18}F-FDG PET/CT scan with one single metastasis above the left lateral malleolus. Primary tumour was on the left ankle.

Results

There were 284 PET/CT examinations obtained for staging, restaging or surveillance of proven melanoma. A total of 212 ^{18}F-FDG PET/CT scans performed in 165 patients met the inclusion criteria for this study. We excluded 15 scans as they did not contain the patient's lower extremities. Clinical information was incomplete in another 57 scans. Mean patient age was 63.5 year (SD ± 13.9; range 28-94). The primary tumour sites are shown in table 1.

No metastases were found in 78 scans (36.8%). Metastases in the region vertex to upper thigh were found in 102 scans (48.1%). Another 24 scans (11.3%) showed metastases in at least one lower extremity as well as in the partial-whole-body region. Lower extremity metastases only, were found in 8 scans (3.8%). In all of these 8 cases, the primary tumour was also located in the lower extremities. No scan showed metastases in the lower extremities when the primary tumour was not located in the lower extremities (figure 2).

Discussion

Malignant melanoma is an aggressive tumour because of lymphatic and haematogenous spread. Up to 30 percent of all patients with metastatic melanoma have extranodal metastases without any pathological lymph node (1). Haematogenous spread can result in metastases in any part of the body. Due to this unpredictable way of metastasising, many institutions advocate scanning the entire body instead of a partial-whole-body for staging, restaging or surveillance. This extended field of view has some disadvantages:normally a scan is performed in half an hour, while scanning a true-whole-body requires two timeslots; so for each patient, one less patient can be scanned that day. Furthermore, the radiation exposure is higher because of the longer CT-scan field. Finally, scanning for a longer time is less comfortable for patients and may lead to more motion artefacts.

primary site	number of patients	percentage of total
head	23	11
thorax	33	16
abdomen	20	9
arm	16	8
leg	108	51
unknown	12	6
total	212	100

Table 1. Distribution of primary tumour sites.

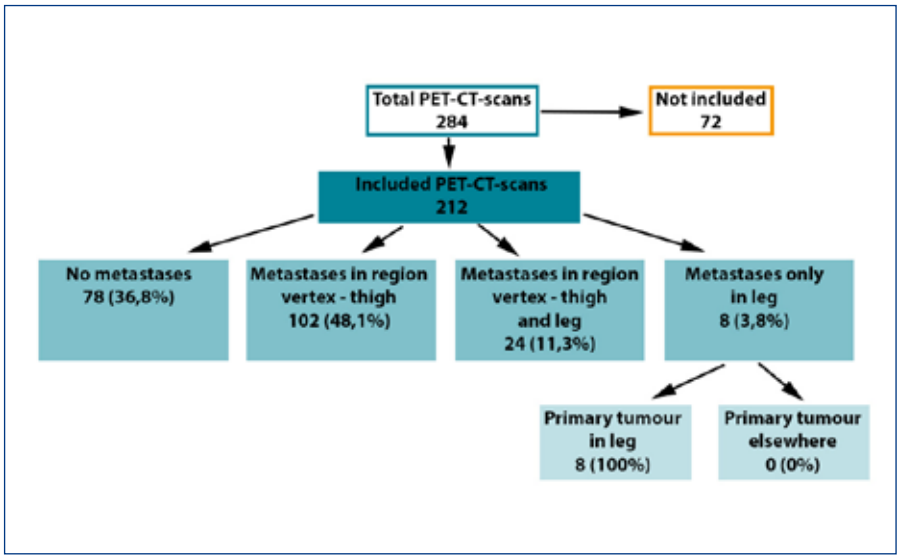


Figure 2. Results.

Some literature suggests it is unnecessary to extend the field of view to true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT (vertex to toes) in melanoma patients (10-12). Niederkohr et al. (10) investigated the benefit of head and extremities scanning . They did not find additional metastases in these regions and therefore state it is unlikely that extending the scan will change clinical management. Another study by Tan et al. (11) did not show added clinical value of true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT in melanoma patients. They tabulated abnormalities by location and whether they were 'expected' or 'unexpected', relative to the primary tumour site. They found that twelve of the 398 (3%) true-whole-body scans had brain/scalp abnormalities, with only 4 (1.0%) showing unexpected abnormalities. Twenty-nine of the 398 (7.2%) scans showed lower extremity abnormalities, with only 5 (1.2%) showing unexpected abnormalities. In no case they found isolated unexpected malignant lesions in the brain/scalp or lower extremities.
In our study, solitary metastases in the lower extremities were only seen in 3,8% of all cases. In all these cases the primary tumour was also located in one of the lower extremities. In our population no solitary metastases were found in the lower extremities when the primary tumour was not located in a lower extremity. Our results correspond to the recently published results of Van der Hiel et al. (12). They also found no need for extending scans. In all cases the primary tumour site can be used as an indicator for the imaging field of view.

We have adjusted the scan protocol for patient with melanoma due to our results. In our clinic, the scan is now routinely acquired from vertex to upper thigh. When a primary tumour is located in one of the lower extremity or in case of unknown primary, the scan is extended to include the entire lower extremity.
Acquiring partial-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT instead of true-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT results in a slight reduction of patient radiation exposure. It decreases scan time, so the scanner can be used more efficiently and is more comfortable for the patient. Also the risk of motion artefacts is reduced.

Conclusion

True-whole-body ^{18}F-FDG PET/CT has no additional useful information in patients with melanoma compared to partial-whole-body scan, unless the primary tumour is/was located in the lower extremities or is unknown. This underlines the results recently published by Van der Hiel.

am.vanden.berk@meandermc.nl ♦

References

1. Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C. The Natural course of cutaneaous melanoma. J. Surg Oncol. 2004; 86: 172-178
2. Arnold M, Holterhues C, Hollestein LM, et al. Trends in incidence and predictions of cutaneous melanoma across

Europe up to 2015. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28:1170-1178.
3. Pardo LM, Leest van der RJT, Vries de E, et al. Comparing survival of patients with single or multiple primary melanoma in The Netherlands: 1994-2009. BJD. 2017; 179: 531-533
4. Lemmens V, Louwman M, Nijsten TEC. Stijging aantal huidkankerpatiënten nader uitgelegd. IKNL, https://www.iknl.nl/over-iknl/nieuws/nieuws-detail/2017/02/06/stijging-aantal-huidkankerpati%C3%ABnten-nader-uitgelegd (06-02-2017)
5. Fernanda Costa Svedman, Demetris Pillas, Aliki Taylor, et al. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature. Clin Epidemiol. 2016; 8: 109-122
6. Rohren EM. PET/computed tomography and patient outcome in melanoma. PET Clin. 2015; 10: 243-254
7. Danielsen M, Højgaard L, Kjær A, Fischer B. Positron emission tomography in the follow-up of cutaneous malignant melanoma patients: a systematic review. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2014; 4(1): 17–28
8. Tejera-Vaquierizo A, Barrera-Vigo MV, Fernandez-Canedo I, et al. Longitudinal study of different metastatic patterns in the profession of cutaneous melanoma. Actas Dermosifiliogr. 2007; 98:531-538
9. Coleman RE, Delbeke D, Guitberteau MJ, et al. Concurrent PET/CT with an integrated Imaging System: Intersociety Dialogue from the Joint Radiology, the Society of Nuclear Medicine, and the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance. J.Nucl.Med. 2005; 46:1225-1239
10. Niederkohr RD, Rosenberg J, Shabo G, Quon A. Clinical value of including the head and lower extremities in 18F-FDG PET/CT imaging for patients with malignant melanoma. Nuclear Medicine Communications. 2007; 28: 688-695
11. Tan JC, Chatterton BE. Is there an added clinical value of "true" whole body 18F-FDG PET/CT imaging in patients with melanoma? Hellenic Journal of Nucl.Med. 2012; 15: 202-205
12. Hiel van der B, Haar van der SA, Wit de-Veen van der BJ, et al. Limited whole-body FDG PET/CT in malignant melanoma; can we use the primary tumour site as an indicator for the imaging field of view, TvNG. 2019; 41(1): 2130-2137

Een kort stukje over de klankbordgroep NVNG

J. Lavalaye
Voorzitter klankbordgroep NVNG

Kort, omdat we in de allereerste fase zitten. Er zijn nu twee besprekingen geweest waarbij we een opzet hebben gemaakt over de route naar een visie over de toekomst van de nucleaire geneeskunde in Nederland. Om dit goed te doen is geprobeerd een heterogene groep samen te stellen met vertegenwoordiging van verschillende afdelingen, academisch en perifeer, loondienst en maatschap, jong en ervaren.

Om met deze groep tot een goed verhaal te komen gaan we binnenkort een enquête voorleggen aan u, de leden van de NVNG, waarin u gevraagd wordt naar uw ideeën over de toekomst van het vak, over de Corona opleiding en over de huidige situatie op uw afdeling.
Deze drie zaken zien wij als de essentie om te beantwoorden, andere punten vloeien hieruit voort. Het eerste is de verdere uitwerking van het takenpakket van de nucleaire radioloog. Wat wordt zijn of haar dagelijks werk? In concreto, hoeveel van de huidige nucleair geneeskundige diagnostiek wordt verslagen en op een MDO gepresenteerd door secties van de radiologie, en hoeveel radiologisch werk gaat de nucleair radioloog doen.

Het basisidee van de Corona opleiding is verdere integratie van onze vakgebieden, waarbij de stip op de horizon het ideaalbeeld is van één beeldvormer die de aanvrager inzake alle modaliteiten te woord kan staan. Zoals op de ledenvergadering in oktober bleek is hier veel ongerustheid over bij de leden.

De klankbordgroep is opgezet om te kijken naar een visie op de toekomst. Medische diagnostiek is constant in ontwikkeling en medische specialisaties veranderen. Corona is niet in beton gegoten, er zijn altijd mogelijkheden voor aanpassing.
In plaats van verdere integratie kan ook gedacht worden aan minder integratie en een meer zelfstandig opererende nucleair radioloog. Hierbij worden raakvlakken met de radiologie

uitgewisseld maar blijft het merendeel van de nucleaire verrichtingen bij de nucleaire radioloog.

Naast de leden enquête wordt er contact gezocht met andere organisaties om hen te bevragen over hun ideeën over de mate van integratie. Met een delegatie van de klankbordgroep willen we overleggen met bestuur en verschillende secties van de NVvR over hun plannen voor integratie. Hierbij ligt de nadruk op concrete uitwerking en niet op een theoretisch ideaalbeeld. Verdere samenwerking met de NVvR werd eerder weggestemd, maar een nucleaire opleiding zonder radiologie is niet denkbaar en beeldvormende techniek in een ziekenhuis kan niet zonder samenwerking.
Ook de EANM willen we bevragen over hun visie en plannen. Als laatste zoeken we contact met andere beroepsverenigingen met differentiaties zoals interne geneeskunde, over hun ervaringen met een gedeelde vooropleiding, de mate van zelfstandigheid en integratie van vervolgopleidingen.

Het derde punt dat de klankbordgroep wil adresseren is de huidige situatie van nucleair geneeskundigen in Nederland. Welke problemen spelen er nu op de werkvloer, waar lopen we nu tegenaan en hoe kunnen we deze lokale ervaringen betrekken in onze plannen voor de toekomst?

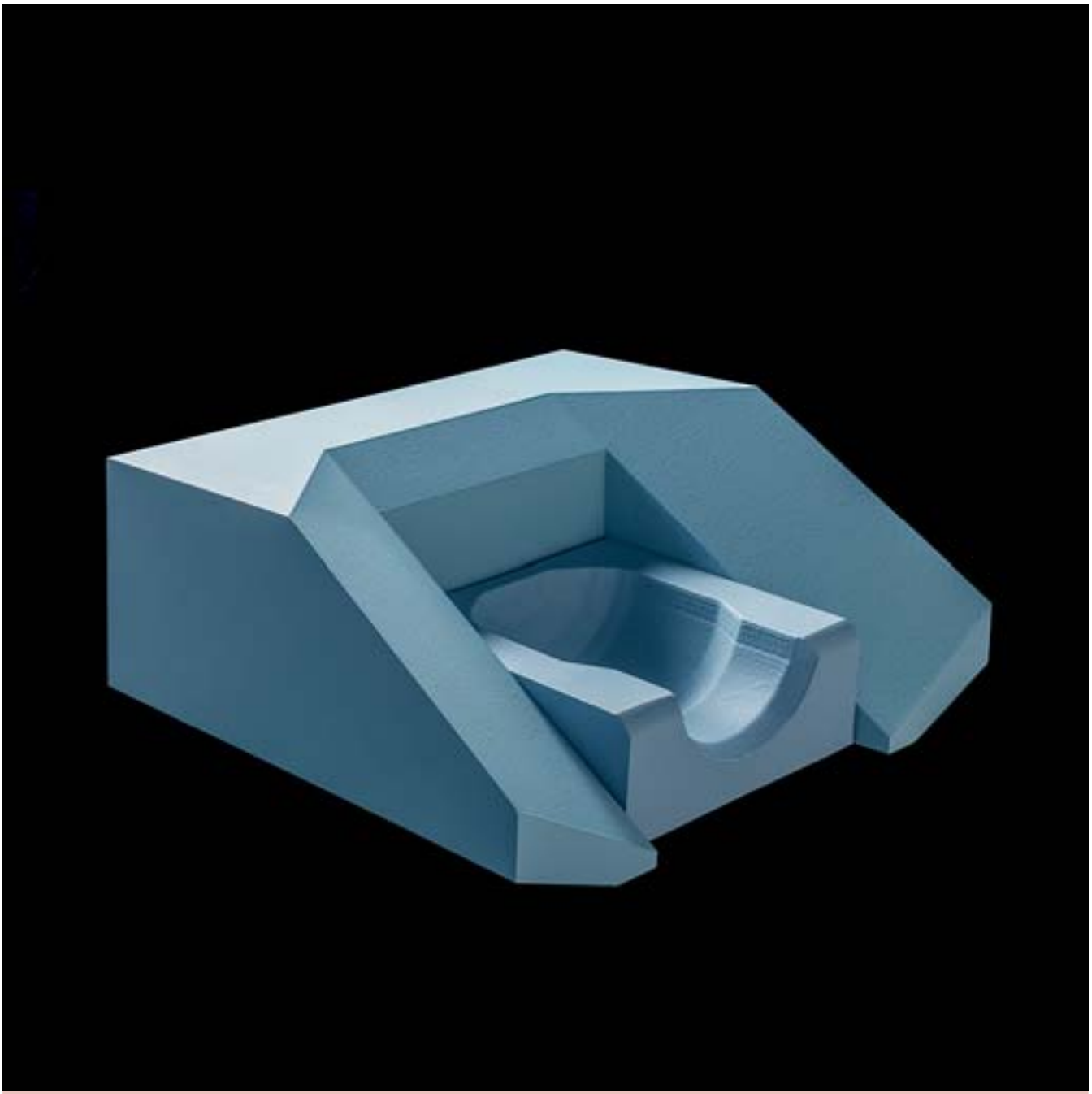
Op de ledenvergadering bleek duidelijk een weerstand bij de leden over de plannen van verdere integratie met de NVvR en opdeling van het vak, maar ook ongerustheid over het onduidelijke profiel van de nucleair radioloog.
Met de klankbordgroep en uw input via de enquête, hopen we een meer concrete uitwerking te geven van de nucleaire radioloog in 2025.

j.lavalaye@antoniusziekenhuis.nl ♦

Klankbordgroep NVNG*	
Naam	**Ziekenhuis**
Philippe Baars	OLVG Amsterdam
Arthur Braat	UMC Utrecht
Eidrees Ghariq	LUMC Leiden
Harry Hendrikse	Amsterdam UMC
Simone Jap-A-Joe	OLVG Amsterdam
Ruth Keijsers	St Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
Remco Knol	Noordwest Ziekenhuisgroep
Jaap Kuyvenhoven	Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede
Adriaan Lammertsma	Amsterdam UMC
Jules Lavalaye	St Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
Cristina Mitea	Maastricht UMC
Ties Mulders	St Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
Micha Pauw	Máxima Medisch Centrum Veldhoven
Christina van de Weijer	Maastricht UMC
Jo Verhaegen	Admiraal de Ruyter Ziekenhuis Goes
Maarten Vinken	CWZ Nijmegen
Bert Windhorst	Amsterdam UMC

* Leden van de NVNG is gevraagd zich aan te melden om mee te praten in de klankbordgroep, waarbij geprobeerd is om recht te doen aan de uitslag van de stemming op de ledenvergadering. Hiermee zijn zowel voor- als tegenstanders vertegenwoordigd, met 1 afgevaardigde per ziekenhuis, uit verschillende regio's en van diverse achtergrond. Tineke van de Weijer en Jaap Kuyvenhoven zijn secretaris, Ruth Keijsers en Maarten Vinken zijn aanspreekpunt voor de komende leden-enquête, Jules Lavalaye is voorzitter en Arthur Braat vice-voorzitter. Andere taken zijn nog niet verdeeld.

Een aantal leden van de klankbordgroep tijdens de NVNG vergadering van vrijdag 24 mei 2019 te Apeldoorn.
Van links naar rechts: Remco Knol, Eidrees Ghariq, Jaap Kuyvenhoven, Simone Jap-A-Joe, Jo Verhaegen en Jules Lavalaye.



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

FOR MED

EANM Focus Meeting 2: 'Molecular imaging of dementia, the future is here'

G. Stormezand, MD

Van 31 januari tot 2 februari februari werd in Cannes (Frankrijk) de tweede EANM Focus Meeting georganiseerd. Deze werd bezocht door circa 250 internationale deelnemers zowel van binnen als van buiten Europa, bestaande uit nucleair geneeskundigen, radiologen, neurologen en promovendi.

Korte beschrijving

Tijdens dit congres werden door internationale experts state-of-the-art lezingen verzorgd betreffende de (beeldvormende) diagnostiek bij milde cognitieve beperking en/of dementie. Om discussiepunten helder te maken werd door verschillende experts een standpunt zowel vóór als tegen een bepaalde stelling ingenomen. Interactie met het publiek werd gezocht door stemmingen te houden voorafgaand aan de discussie en naderhand. Flowcharts werden meegeven aan het publiek als handvat om in de dagelijkse praktijk te gebruiken.

Een aantal onderwerpen kwam met regelmaat terug in de discussie. Één van de belangrijkste: de positie van amyloïd PETscans in het diagnostische traject wanneer de ziekte van Alzheimer tot de differentiaaldiagnose behoorde. Verschillende sprekers benadrukten de hoge negatief voorspellende waarde van dit onderzoek, de positief voorspellende waarde bij jonge patiënten, maar ook de beperkte specificiteit bij met name de oudere patiënt. De diagnostische waarde van het onderzoek

De lezingen in het auditorium van het Novotel Cannes Montfleury werden goed bezocht door een divers publiek.

werd belicht met aandacht voor verandering van het diagnostische vertrouwen en/of management. Er werd een update gegeven van een grote studie die aan zou moeten tonen dat de amyloïdscan leidt tot minder ziekenhuisopnames. Dit alles werd geplaatst in de context van een drietal belangrijke biomarkers voor de ziekte van Alzheimer: béta-amyloïd (A), Tau (T) en neurodegeneratie of neuronale schade (N). Positieve uitkomsten op bovengenoemde onderdelen leidden gedurende het congres tot toenemende steun om dit onderzoek vroegtijdig in te zetten. Hierbij werd mede in ogenschouw genomen dat de MRI scan reeds informatie geeft over de N status van de patiënt.

Ook op andere niveaus was er interessante discussie, bijvoorbeeld over de vraag hoe men amyloïdscans het beste krijgt vergoed: bewijs blijven verzamelen (gericht op impact) of/in combinatie met een krachtig geformuleerde consensus opinion? Is een 'hoofd vol amyloïd en tau' zonder uitgesproken klachten een patiënt met de ziekte van Alzheimer (naar analogie met de oncologische patiënt die nog asymptomatisch is) of moet men dit scharen onder risicofactoren (naar analogie met de hartpatiënt met verhoogde bloeddruk en hypercholesterolemie)?

Evaluatie

Het congres was goed georganiseerd. De sprekers voor de state-of-the-art lezingen waren over het algemeen bekende specialisten binnen het betreffende aandachtsgebied. De discussies waren prikkelend, mede door het format waarbij

experts werden 'gedwongen' om controversiële stellingen aan te nemen. Tegelijkertijd werd op deze manier niet altijd een duidelijke consensus bereikt, hetgeen mede werd gereflecteerd in de livestemmingen.

Conclusie

De tweede EANM Focus Meeting was een waardevolle aanvulling op het jaarlijkse EANM congres en de ESMIT cursussen. Het thema voor volgend jaar is: 'Molecular imaging and theranostics in neuroendocrine tumors'.

g.n.stormezand01@umcg.nl ♦

De grotendeels regenachtige omstandigheden gaven Cannes een wat mistroostige aanblik.

VERKORTE BIJSLUITER VIZAMYL 400 MBq/ml oplossing voor injectie
Voor volledig informatie raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC). Verdere informatie op aanvraag.

SAMENSTELLING
Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (^{18}F) op de referentie-datum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd.

INDICATIES
VIZAMYL is een radiofarmacon geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING
Een PET-scan met flutemetamol (^{18}F) dient uitsluitend aangevraagd te worden door artsen die ervaren zijn in de klinische behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen. VIZAMYL-scans mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door beoordelaars van scans die getraind zijn in de interpretatie van PET-scans met flutemetamol (^{18}F). Een recente gecoregistreerde CT- of MRI-scan van de patiënt om een gefuseerd PET-CT- of PET-MR-beeld te verkrijgen wordt aanbevolen in geval van onzekerheid over de locatie van grijze stof en over de grens van witte en grijze stof op de PET-scan (zie rubriek 4.4 Interpretatie van VIZAMYL-beelden). Dosering:
De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (^{18}F).
Het injectievolume mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik.
Het mag niet worden verdund. Beeldacquisitie: VIZAMYL-beeldacquisitie dient te worden gestart op 90 minuten na injectie, met behulp van een PET-scanner in 3D-modus, met geschikte datacorrecties.

CONTRA-INDICATIES
Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstof(fen) (zie SPC).

WAARSCHUWINGEN
Als er overgevoeligheids- of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het radiofarmacon onmiddellijk worden stopgezet en, indien nodig, een intraveneuze behandeling worden gestart. Om een onmiddellijke actie bij noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke genees- en hulpmiddelen, zoals een endotracheale buis en een beademingsapparaat, onmiddellijk beschikbaar zijn.
Nier-/leverinsufficiëntie: Bij deze patiënten moet de baten/risico-verhouding zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.
Flutemetamol (^{18}F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralings-belasting. Interpretatie van VIZAMYL-beelden: VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PETscans met flutemetamol (^{18}F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β-amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques zijn beeld-interpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen.
De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. De beoordelaar dient de corticale grijze-stof-signaalintensiteit te vergelijken met de maximale witte-stofsignaalintensiteit.
De beelden dienen op systematische wijze te worden bekeken. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof.

Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare MR of CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). Na de procedure: nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmacon bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie.

BIJWERKINGEN
De meest frequent waargenomen bijwerkingen: rood aanlopen, verhoogde bloeddruk.
De meest ernstige bijwerkingen: anafylactoïde reactie.

FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN
Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel. ATC code: V09AX04.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
GE Healthcare Limited, Amersham Place, Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, UK

AFLEVERSTATUS
Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R).

NUMMER VAN DE VERGUNNING
EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002

DATUM
SPC gedateerd juli 2016; verkorte bijsluiter gedateerd 31 mei 2017.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.

▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.**

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

© 2018 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.
02-2018 JB55523NL/OS THE NETHERLANDS

'A spoonful of sugar helps the medicine go down' but interferes with image quality: The importance of adequate patient preparation for ^{18}F-FDG PET/CT

L.W. van Golen, MD, PhD[1,2]; Y. Chahid, MSc[2,3]; F.S. Kleijwegt, MD, PhD[4]; H.J. Verberne, MD, PhD[1]

[1]Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Medical Centre Utrecht, the Netherlands
[2]Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, the Netherlands
[3]Department of Pharmacy, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, the Netherlands
[4]Department of Internal Medicine, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, the Netherlands

Abstract

Van Golen LW, Chahid Y, Kleijwegt FS, Verberne HJ. "A spoonful of sugar helps the medicine go down," but interferes with image quality: The importance of adequate patient preparation for ^{18}F-FDG PET/CT.

We present a case showing the effect of intravenous immunoglobulins on ^{18}F-FDG PET/CT image quality. Intravenous immunoglobulins contain a large amount of glucose, which increases muscle uptake on ^{18}F-FDG PET/CT. Cessation of the infusion showed improvement of image quality with normalized muscle uptake. This case illustrates the impact of intravenous solutions containing large amounts of glucose on ^{18}F-FDG PET/CT apart from the obvious ones. In addition, almost all intravenous drugs can be dissolved in either saline or glucose. These considerations should be taken into account before performing ^{18}F-FDG PET/CT.

Patients undergoing ^{18}F-FDG PET/CT require adequate preparation to allow for optimal image quality. To minimise ^{18}F-FDG muscle uptake, patients are instructed to fast for at least four hours prior to the examination and they are kept recumbent in a warm room; in addition, parenteral nutrition is discontinued and adequate pre-hydration is managed (1). However, despite these measures, image quality is sometimes suboptimal.

A 52-year old man was referred to our department because of autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) due to warm auto-antibodies (IgG). He had a history of nodular sclerosing Hodgkin lymphoma stage II for which he previously received chemotherapy and radiotherapy, resulting in complete metabolic remission. In search of lymphoma recurrence or any other cause of AIHA, an ^{18}F-FDG PET/CT was performed. Although the patient fasted for more than twelve hours (blood glucose prior to ^{18}F-FDG administration 9.4 mmol/L), the maximum intensity projection PET image showed intense ^{18}F-FDG muscle uptake in neck, thorax, abdomen and (right) hip (figure 1A). Based on these images no definite conclusion on possible lymphoma recurrence could be made. Searching

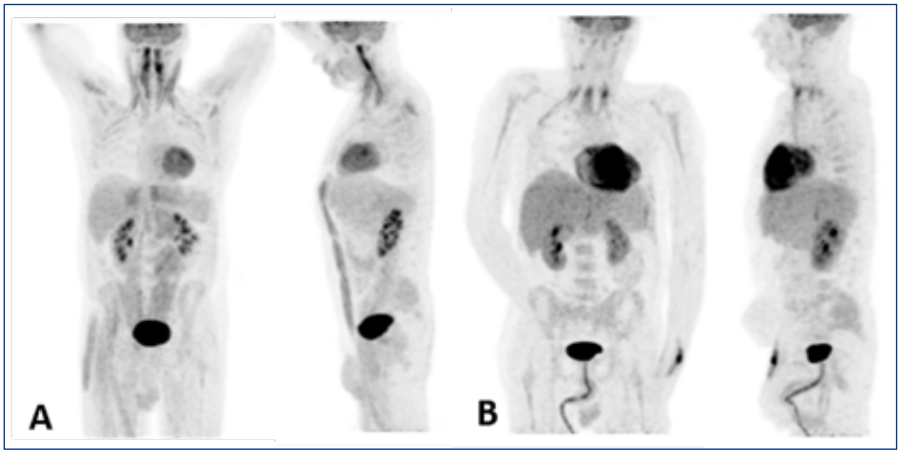


Figure 1. **A** Maximum intensity projection ^{18}F-FDG PET images, coronal and sagittal view. PET after the use of intravenous immunoglobulin infusion. Intense ^{18}F-FDG uptake in the muscles of neck, thorax, abdomen and (right) hip is seen. **B** Maximum intensity projection ^{18}F-FDG PET images, coronal and sagittal view. PET after the cessation of immunoglobins, showing an (almost) normalisation of ^{18}F-FDG distribution.

for possible explanations for the inferior image quality, it was noted that the patient was treated for his AIHA with intravenous immunoglobulins (Nanogam® 1 g/kg) for one day. Nanogam® is a solution that contains a relatively large amount of glucose (2), which most likely triggered increased ^{18}F-FDG muscle uptake due to increased insulin levels. In our patient ^{18}F-FDG PET/CT was repeated after the cessation of immunoglobulins for six hours (blood glucose 5.7 mmol/L), showing normalised ^{18}F-FDG muscle uptake (figure 1B). This case illustrates the impact of intravenous solutions containing large amounts of glucose on ^{18}F-FDG PET/CT, apart from the obvious ones. In addition, almost all intravenous drugs can be dissolved in either saline or glucose (3). These considerations should be taken into account when performing ^{18}F-FDG PET/CT, and the referring physician should be made aware of these possibilities.

h.j.verberne@amsterdamumc.nl ♦

References

1. Boellaard, R, Delgado-Bolton, R, Oyen, WJG. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015;42(2):328-54
2. CBG-MEB.nl (2018). Nanogam 50 mg/ml solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h31627_smpc.pdf [Retrieved 11 March 2019]
3. Stabilis.org. [Retrieved 11 March2019]
4. CBG-MEB.nl (2018). Octagam 10% solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h104459_smpc.pdf [Retrieved 11 March 2019]
5. CBG-MEB.nl (2018). Gammagard S/D 5,0 g powder and solvent for solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h17034_smpc.pdf [Retrieved 11 March 2019]
6. CBG-MEB.nl (2019). Ciprofloxacine 2 mg/ml PCH solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h32680_smpc.pdf [Retrieved 11 March 2019]
7. CBG-MEB.nl (2017). Zyvox 2 mg/ml solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h26567_smpc.pdf [Retrieved 11 Mar. 2019]
8. CBG-MEB.nl (2012). Dopram 2 mg/ml solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: CBG-MEB.nl (2017). Zyvox 2 mg/ml oplossing voor infusie - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h26567_smpc.pdf [Retrieved 11 Mar. 2019]
9. CBG-MEB.nl (2018). Nitro "Pohl" 1 mg/ml solution for infusion - Summary of Product Characteristics (SPC). [online] Available at: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h10393_smpc.pdf [Retrieved 11 Mar. 2019]

Table 1. Intravenous solutions which contain a relatively large amount of glucose. These include some antibiotics, nitro-glycerine and doxapram.

Drug category	Name	Maximum daily dose (for a person of 75 kg)	Daily glucose content
Immunoglobulins	Nanogam® 50 mg/ml	2000 mg/kg	150 g (2)
	Octagam® 10%	2000 mg/kg	142 g (4)
	Gammagard S/D® 5 g powder and solvent	2000 mg/kg	65 g (5)
Antibiotics	Ciprofloxacin 2 mg/ml	1200 mg	30 g (6)
	Zyvoxid® 2 mg/ml	1200 mg	27g (7)
Analeptic	Dopram® 2 mg/ml	3 mg/min	72 g (8)
Nitrate	Nitro Phol® 1 mg/ml	0,2 mg/min	14 g (9)

The two sides of the coin of psychosocial stress: evaluation by positron emission tomography

Paula Kopschina Feltes
July 11, 2018
University of Groningen, Groningen, the Netherlands
Partner institution: Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
Double PhD award ceremony

Promotor:
prof. R.A.J.O. Dierckx, MD, PhD

Co-promotores:
E.F.J. de Vries, PhD
J. Doorduin, PhD
C.M. Moriguchi-Jeckel, PhD

Summary

Major Depressive Disorder (MDD) is considered by the World Health Organization one of the most burdensome diseases in the world, with a lifetime prevalence of approximately 16%. By 2020, it is estimated to be the second leading cause of disability, secondary only to ischemic heart diseases. Not only the economic impact is problematic, but also the high associated mortality rates (suicide). Of special concern are the 30-50% of the patients who do not respond to treatment with conventional antidepressants, impacting the quality of life and increasing the vulnerability to further depressive episodes. The high rates of ineffective treatment point out to unknown mechanisms that play a role in the development and progression of this debilitating psychiatric disease, warranting further research in order to improve the patient's quality of life, with the ultimate goal of achieving remission.

For almost three decades, the neuroinflammatory hypothesis of depression has been explored and evidence has been found indicating that inflammatory processes and brain-immune interactions are involved in the pathogenesis of MDD. In the thesis we summarized the most recent data regarding the (neuro)inflammatory hypothesis of MDD (the main focus of this thesis). Moreover, we reviewed preclinical and clinical data available regarding anti-inflammatory treatments for MDD, in the form of monotherapy or augmentative strategies to conventional antidepressants. Furthermore, we discussed the anti-inflammatory properties of some antidepressants. Even though the results obtained so far are promising, the lack of proper study design makes it difficult to draw firm conclusions and to establish a solid foundation for future clinical guideline modifications.

Previous research has provided data that stress (either in physical or psychosocial form) is a major risk factor for the development of depression. Almost 25% of the patients exposed to highly stressful situations might develop MDD. In response to stressful situations, the hypothalamic pituitary adrenal (HPA) system releases glucocorticoids (i.e. cortisol in humans and corticosterone in animals) to regulate inflammatory responses as a consequence of stress system activation. However, prolonged stressful situations might induce neuroimmune, neuroendocrine and behavioural alterations, leading to MDD. In a proof-of-concept study, we investigated how repeated exposure to psychosocial stressful conditions in the form of the repeated social defeat (RSD) was able to induce neuroinflammation and alterations in brain metabolism (brain activity) in adolescent defeated rats. One of our main goals was to evaluate if those alterations could be visualised and quantified through positron emission tomography (PET), since this technique allows in vivo visualisation of tissue function and investigation of possible mechanisms underlying disease. For investigation of neuroinflammation, we used the ^{11}C-PK11195 PET tracer. ^{11}C-PK11195 has been widely used for imaging and quantification of translocator protein (TSPO) overexpression in the brain's immune cells – mainly microglia and to a lesser extent, astrocytes (glial cells). Evaluation of brain activity was performed through the glucose analogue, 2′-[^{18}F]fluoro-2′-deoxyglucose (^{18}F-FDG). In addition, we investigated behavioural and physiological biomarkers in response to RSD, shortly after RSD (one month) and three and six months afterwards. In summary, defeated rats showed transient depressive- and anxiety-like behaviour, increased corticosterone and brain pro-inflammatory cytokine IL-1β levels, as well as glial activation and brain hypometabolism in the first

month after RSD. During the 3- and 6-month follow-up, no between-group differences in any investigated parameter were found. PET imaging demonstrated to be a useful tool for the detection of RSD-induced brain alterations, which included transient glial activation and reduced brain glucose metabolism in rats. These imaging findings were associated with stress-induced behavioural changes and provide support for the hypothesis that neuroinflammation could be a contributing factor in the development of depression.

Even though ^{11}C-PK11195 is still widely used for TSPO PET imaging, second generation tracers have already been developed and proved to have superior imaging properties than ^{11}C-PK11195, such as improved signal-to-noise ratio and higher affinity for TSPO. ^{11}C-PBR28 is a second-generation tracer for TSPO imaging, which in the past has already been used in the clinics and without a full pharmacokinetic analysis in animal models of neuroinflammation. For that reason we evaluated ^{11}C-PBR28 as a tool for detection and quantification of neuroinflammation in the animal model of herpes encephalitis (HSE) and compared the results with those obtained with ^{11}C-PK11195 in the same animal model. Image-derived analysis such as volume-of-interest and voxelbased analysis demonstrated that ^{11}C-PBR28 is capable of detecting more brain regions affected by HSE than ^{11}C-PK11195, and the results were corroborated by the pharmacokinetic analysis (considered the gold standard of quantitative PET analysis). These results suggest that further preclinical studies would benefit from using ^{11}C-PBR28 as TSPO tracer instead of ^{11}C-PK11195, specially for mild-to-moderate animal models of neuroinflammation.

Early-life trauma and adversities in developmental stages of life are predisposing factors for developing psychiatric conditions, including MDD, at any point in life. For that reason, we sought to investigate how a recurrence of RSD affects the neurobiological and behavioural profile of aged rats. Rats used in the proof-of-concept study were allowed to age during twelve months under monitored conditions. At fourteen months old, stress-naïve (SN; controls at adolescence) and stress-sensitised rats (SS; RSD-exposed rats at adolescence) were subjected to a five day RSD protocol, with neuroinflammation (i.e. glial activation) and brain activity being evaluated with the previously validated tracer ^{11}C-PBR28 and ^{18}F-FDG. Moreover, behavioural outputs, corticosterone and anti- and pro-inflammatory cytokine levels were measured at the end of the protocol. SN aged rats demonstrated a similar response as adolescent rats exposed to RSD – i.e. increased glial activation, decreased brain activity, elevated corticosterone levels and increased levels of both anti- and pro-inflammatory brain cytokines. Behaviourally, SN rats demonstrated anxiety-like behaviour. On the other hand, SS rats differed already at baseline measurements from SN rats. SS rats demonstrated increased ^{11}C-PBR28 uptake at baseline in several brain regions (indicative of glial activation), suggesting that a prior exposure to stressful conditions exacerbates glial activation during ageing. Interestingly, after the recurrence of RSD, SS rats demonstrated a decrease of ^{11}C-PBR28 uptake overtime, blunted corticosterone response followed by decreased levels of IL-1β and IL-10, as compared to SN rats. Behaviourally, SS rats showed both anxiety- and depressive-like behaviour. The neurobiological, endocrine and behavioural discrepancies observed between groups in this study cannot be explained with the current design. We hypothesise that SS rats might develop an adaptive and thus protective mechanism to cope with stress and decrease further brain damage; or these results points to a maladaptive response, demonstrating inability of SS rats to cope with stress overload. Nonetheless, other mechanisms might be involved in the alterations provoked by early-life adversities, such as epigenetics, and further research is warranted to investigate the present results.

Repeated social defeat, also termed the resident-intruder paradigm, is a wellknown psychosocial stress animal model capable of inducing depressive-like behaviour in defeated rats. In order to defeat a rat, a trained aggressive dominant rat is required. Thus, RSD animal model allows the investigation of both defeated and aggressive rats used in the paradigm. As the resident rats were subjected to repeated winning confrontations, a unique opportunity was presented to investigate how these exposures could induce neurobiological alterations. Since we observed a reduced time to attack the intruder (i.e. attack latency; AL) as the residents won more confrontations we hypothesised that repetitive winning could have rewarding effects. Using brain PET with a dopaminergic D2 receptor antagonist, ^{11}C-raclopride, we compared the dopaminergic D2 levels in striatal areas in both aggressive and non-aggressive Long Evans rats. In summary, we found increased D2 receptor levels in areas such as the nucleus accumbens, an area highly associated with addiction, in aggressive rats which correlated negatively with the AL. Taking it all together, these results suggest that repetitive winning confrontations elicit rewarding and habit-forming effects that can ultimately lead to escalated forms of aggression and violence.

p.feltes@umcg.nl ♦

PSMA-PET/CT bevindingen bij gemetastaseerd prostaatcarcinoom in het licht van de TNM-classificatie

J.J. Reimerink, MD, PhD[1]; S.M.A. Jansen, MD, PhD[1]; P.C. Baars, MD[1]; M.T.J. Bus, MD, PhD[2]; S. Jap-A-Joe, MD[1]; F. Sivro, MD[1]; R.A. Valdés Olmos, MD, PhD[1,3]

[1]Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam
[2]Afdeling Urologie, Amsterdam UMC
[3]Afdeling Radiologie, Sectie Nucleaire Geneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum

Inleiding

Het gebruik van de PSMA-PET/CT scan in Nederland is in een stroomversnelling geraakt als diagnostische modaliteit bij patiënten met prostaatkanker. PSMA (Prostaat Specifiek Membraan Antigeen) is een peptide die na intraveneuze toediening zich bindt aan tumorcellen en, mits gekoppeld aan een radionuclide zoals gallium-68 (^{68}Ga) of fluor-18 (^{18}F), deze zichtbaar kan maken. De recente beschikbaarheid van ^{18}F-PSMA voor beeldvormende diagnostiek heeft het scannen met deze PET-tracer overal in Nederland mogelijk gemaakt.

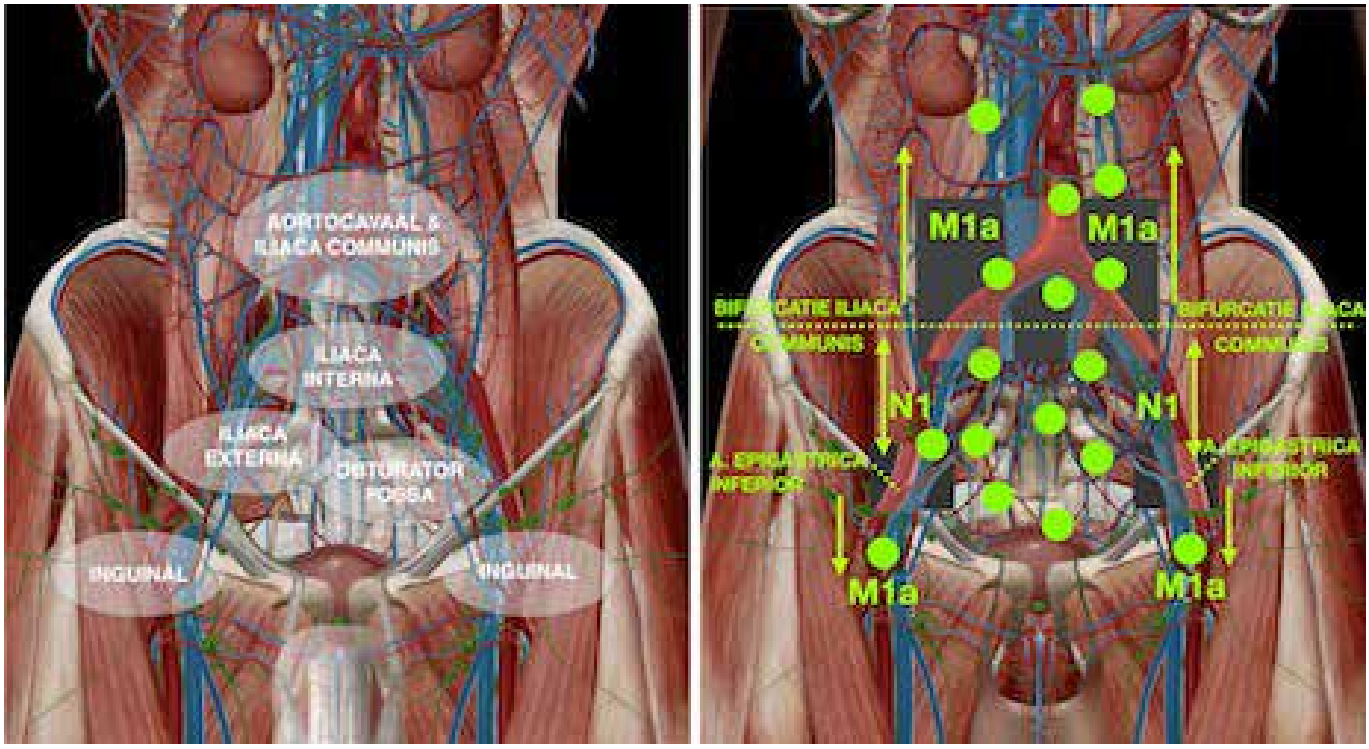
De belangrijkste indicatie voor PSMA-PET/CT is herstadiëring bij recidief prostaatkanker met stijgend PSA na eerdere operatie of radiotherapie (1). Echter, de laatste tijd wordt PSMA-PET/CT ook frequent ingezet voor de initiële stadiëring van patiënten met een prostaatcarcinoom. Hoog-risico patiënten met een grote kans op lymfogene of hematogene metastasering vastgesteld aan de hand van een hoge PSA waarde en Gleason score komen in aanmerking. In dit artikel bespreken wij de verspreidingspatronen van het prostaatcarcinoom en de aandachtspunten bij beoordeling van de PSMA-PET/CT voor metastasering in het licht van de 8e editie van de TNM-classificatie (2).

Lymfogene metastasering

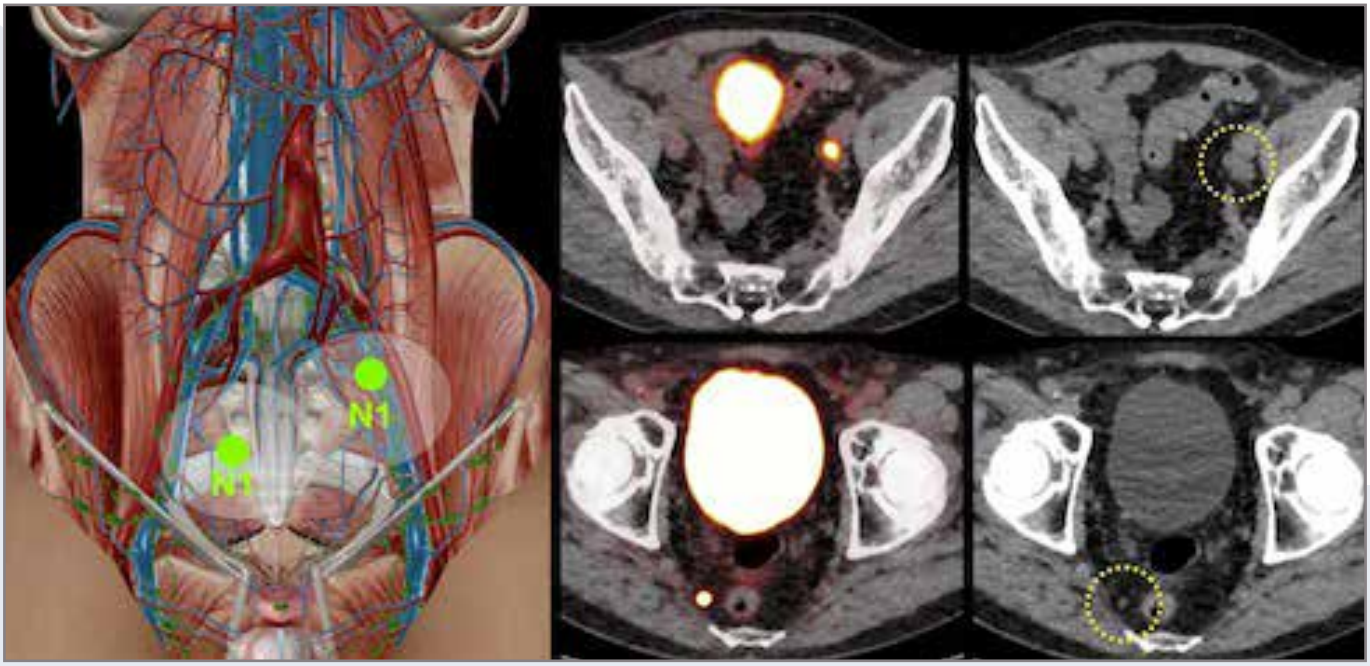
De lymfogene afvloed van de prostaat en hiermee de lymfatische disseminatie vindt plaats via verschillende pelviene routes (figuur 1). De meest voorkomende afvloedroute is lateraal van de prostaat gelegen en vervolgt langs de arteria illiaca externa (AIE). Hierbij kunnen lymfeklieren in de obturatorloge, het gebied mediaal en posterior van de AIE gelegen, als eerste zijn aangedaan. De lymfekliermetastasen neigen unilateraal te zijn indien de tumor zich beperkt tot één zijde van de prostaat (3).
Een andere veel voorkomende afvloedroute is langs de viscerale takken van de arteria illiaca interna (AII), met initieel aangedane lymfeklieren langs de AII tot aan de bifurcatie.
Minder voorkomend is verspreiding via lymfeklieren anterieur van de blaas, langs het traject van de (geobliteerde) vena umbilica of via mesorectale- en vervolgens, presacrale lymfeklieren (figuur 2). Deze verspreidingsroutes zijn echter naast de reeds genoemde locaties ook een aandachtspunt bij eventuele metastasering (4).
Uiteindelijk kunnen ook niet regionale, niet pelviene lymfeklieren worden aangetast. Alle lymfeklieren boven het niveau van de iliacale bifurcatie, dus langs de arteria illiaca communis (AIC) en hogerop zoals langs de aorta, worden beschouwd als niet regionale lymfeklieren. Ook inguinale lymfeklieren zijn niet regionaal, waarbij de scheiding tussen inguinaal en iliacaal bepaald is op de plaats van het inguinale ligament, hetgeen men herkent door de aftakking van de arteria epigastrica inferior (figuur 1). Hoewel de hoeveelheid aangedane lymfeklieren prognostisch is voor de overleving, maakt de TNM classificatie alleen onderscheid in wél of géén lymfekliermetastasen, N0 of N1 (2). Metastasen in niet-regionale lymfklieren, dus boven de bifurcatie van de AIC en oppervlakkig van de epigastrica inferior, worden beschouwd als afstandsmetastasen en aangeduid als M1a (2, 3). Dit is geïllustreerd met PSMA-PET/CT bevindingen in figuur 3.
Overigens dient men te beseffen dat bij patiënten na behandeling door bijvoorbeeld operatie of radiotherapie, de voorkeursroutes voor lymfdrainage en dus disseminatie, niet meer klassiek zijn en ook lymfeklieren elders aangedaan kunnen zijn.

Hematogene metastasering

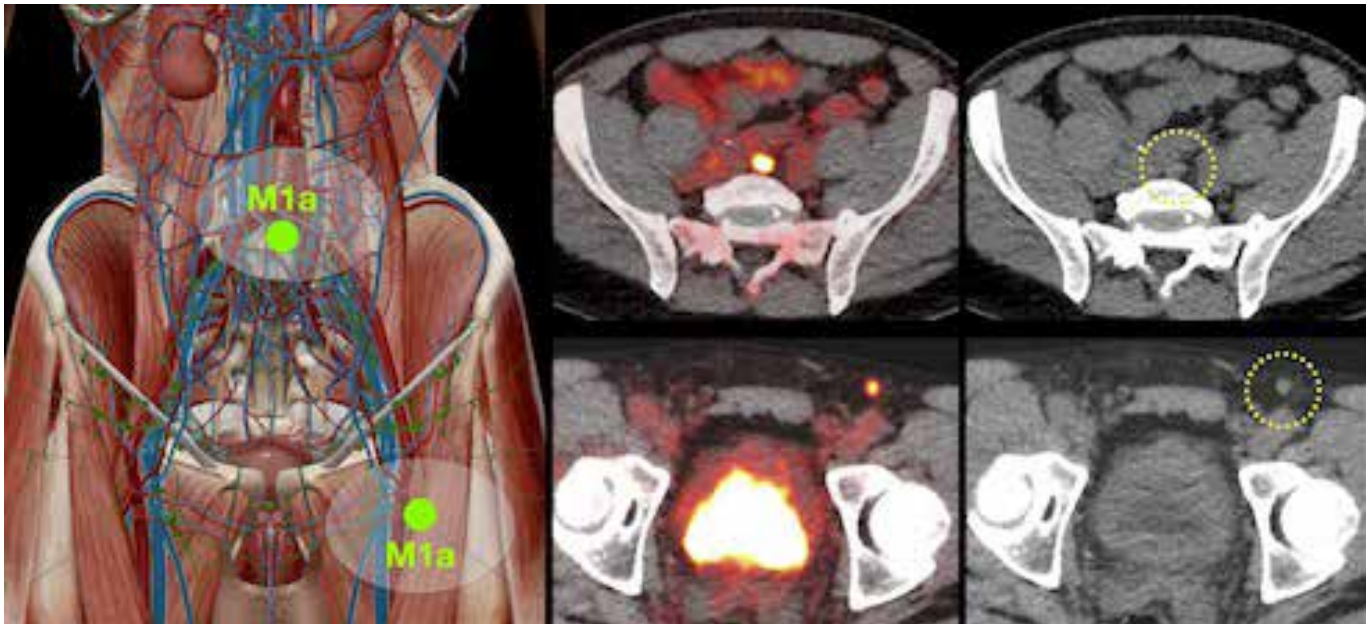
Voor hematogene verspreiding van het prostaatcarcinoom zijn er twee



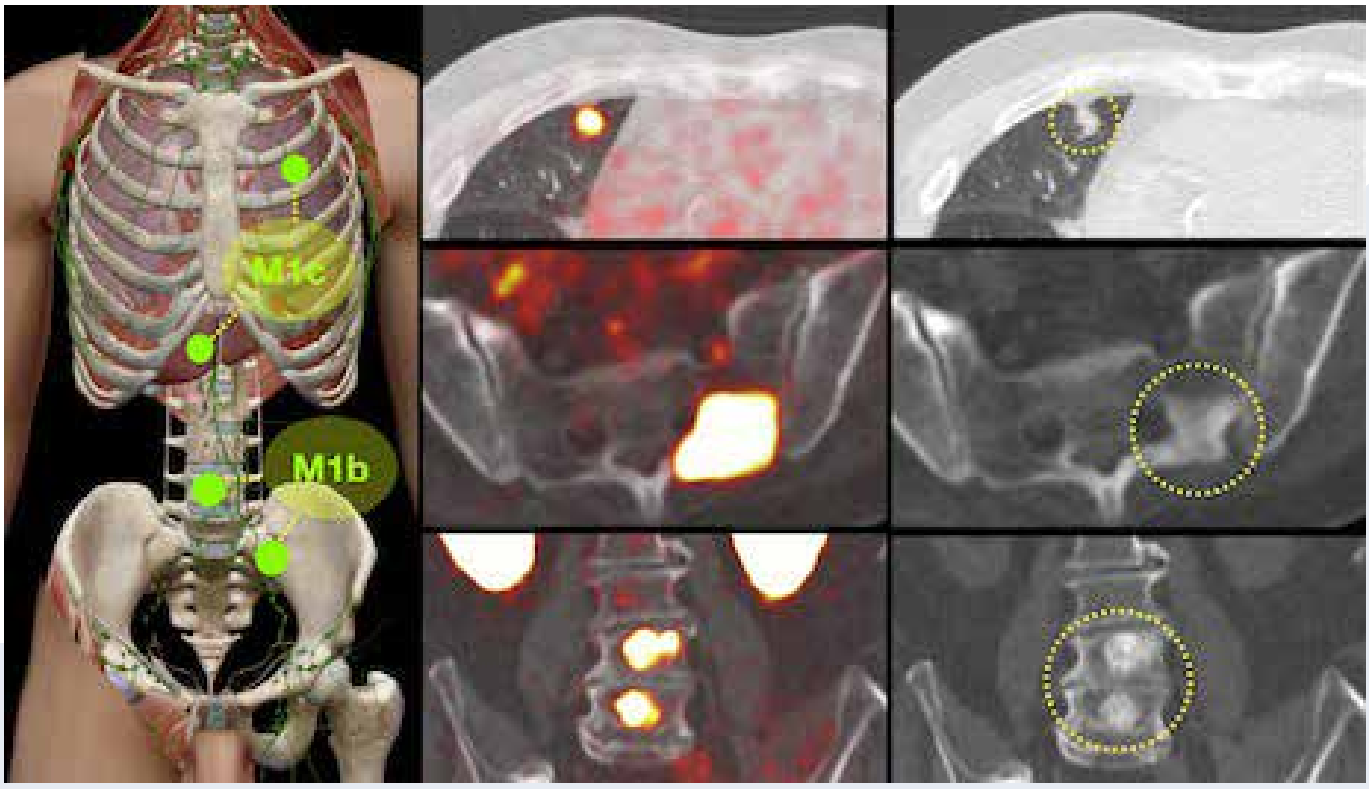
Figuur 1. Schematische illustratie van de lymfatische disseminatie routes bij het prostaatcarcinoom (links); hoewel de meest voorkomende metastasering plaatsvindt in de obturatorloge en langs de iliaca externa en iliaca interna kunnen ook lymfekliermetastasen langs de iliaca communis, aortocavaal en zelfs inguinaal worden gevonden. Zoals rechts weergegeven worden metastasen in pelviene lymfeklieren onder het niveau van de iliacale bifurcatie als N1 aangeduid. Boven dit niveau worden de lymfekliermetastasen door de TNM als niet regionaal beschouwd (M1a); dit is ook het geval voor de inguinale stations met als referentiepunt de aftakking van de arteria epigastrica inferior.



Figuur 2. Anatomische illustratie van disseminatie in pelviene stations (links) met voorbeelden van lymfekliermetastasen met intense PSMA-stapeling in het traject van de linker iliaca externa (bovenste rij) en mesorectaal rechts (onderste rij).



Figuur 3. Lymfatische disseminatie (M1a) buiten de pelviene stations met voorbeelden van PSMA-avide lymfeklieren net onder de aorta bifurcatie (bovenste rij) en links inguinaal (onderste rij).



Figuur 4. Voorbeelden van metastasering op afstand met PSMA-avide lokalisaties in de rechter long (bovenste rij), sacrum (middenste rij) en lumbale wervels (onderste rij). Ossale metastasen worden aangeduid als M1b door de TNM en in andere organen zoals lever en long als M1c.

routes geïdentificeerd. De klassieke hematogene verspreiding loopt via afvoerende venen langs de iliacale vaten, welke uitmonden in de vena cava inferior. De daarnaast misschien minder bekende verspreiding verloopt retrograad via de plexus van Batson. De plexus van Batson wordt gevormd door een netwerk van kleploze venen die verbindingen creëren tussen pelviene venen en paravertebrale venen. Men vermoedt dat de verspreiding via deze plexus eerder plaatsvindt, hetgeen zou verklaren waarom een groot deel van de patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom reeds ossale betrokkenheid vertoont (3). Verder ziet men ossale metastasen vaker gelokaliseerd in de lumbale wervelkolom dan in de thoracale en cervicale wervelkolom, hetgeen ook te verklaren is door verspreiding via deze plexus.
Andere veel voorkomende metastasen op afstand zijn die in lymfeklieren. Denk hierbij aan retroperitoneale lymfeklieren, mediastinale lymfeklieren, maar ook aan de Virchow klier supraclaviculair. Long-, en pleurale metastasen zijn tevens relatief veel voorkomend en in mindere mate ook levermetastasen (4).
De TNM deelt metastasering in drie categorieën in: de zoals eerder beschreven niet-regionale lymfeklieren vallen in de categorie M1a, ossale metastasen worden geclassificeerd als categorie M1b en de overige metastasen vallen in de categorie M1c (figuur 4).

Risicogroepen bij prostaatkanker

De belangrijkste indicatie voor PSMA-PET/CT is een verdenking op recidief op basis van biochemische markers (PSA), echter wordt de initiële stadiering van patiënten met een prostaatcarcinoom ook steeds frequenter uitgevoerd met de PSMA-PET/CT. Dit geldt met name voor de hoog-risico patiënten met een grote kans op lymfogene of hematogene metastasering. De risico stratificatie wordt gedaan op basis van het T-stadium, de Gleason score en de PSA waarde. Hier zijn verschillende nomogrammen (predictiemodellen) voor ontwikkeld.
Een voorbeeld van een bekend in Europa gebruikt nomogram is de Briganti (5), waarvoor met de volgende parameters rekening dient te worden gehouden:

- PSA waarde (ng/mL) in het bloed
- Klinisch tumorstadium (T1-T4), waarbij ook ingenomen volume en/of helften van de prostaat wordt meegenomen naast de eventuele uitbreiding buiten de prostaat [zie addendum; TNM]
- Primaire Gleason score (onderverdeling in ≤3 of ≥4), oftewel het meest voorkomende type maligne weefsel in de pathologische biopten
- Secundaire Gleason score (onderverdeling in ≤3 of ≥4) oftewel het tweede meest voorkomende type maligne weefsel in de pathologische biopten
- Percentage positieve biopten.

Volgens de huidige landelijke richtlijn 2.1 te vinden op Oncoline (6) kan het gelokaliseerde prostaatcarcinoom worden verdeeld in drie risicogroepen. Deze classificatie is recent geactualiseerd door de Europese richtlijn (EAU)(7):

- Laag-risico: iPSA <10 ng/mL, totale Gleason score <7, cT1-T2a
- Matig-risico: iPSA 10-20 ng/mL, of totale Gleason score 7, of cT2b, [bij twee ongunstige factoren: hoog-risico]
- Hoog-risico: iPSA >20 ng/mL, of totale Gleason score >7, of cT2c

Zowel de Nederlandse als de Europese richtlijnen tonen op dit moment nog geen specifieke positie voor PSMA-PET/CT voor de initiële stadiering van primair prostaatcarcinoom. Echter, voor de nieuwe landelijke richtlijn wordt overwogen om voor de initiële stadiëring van primair prostaatcarcinoom bij hoog-risicopatiënten PSMA-PET/CT te gebruiken om eventuele klier- en afstandsmetastasen in beeld te brengen, indien dit consequenties heeft voor de behandeling.

Tot slot

Mede door de recente beschikbaarheid van ^{18}F-PSMA voor beeldvormende diagnostiek heeft dit het scannen met deze PET-tracer overal in Nederland mogelijk gemaakt. Het toenemende gebruik van PSMA-PET/CT in de klinische praktijk vraagt ook om kennis van de PSMA-bevindingen in het licht van de TNM classificatie voor wat betreft lymfogene-en hematogene metastasering. PSMA beeldvorming kan van specifiek nut zijn bij het vaststellen van metastasen in de lymfeklieren zowel binnen als buiten het bekkengebied. Ook bij metastasen op afstand (skelet, longen e.a.) kan PSMA-PET/CT een goede aanleiding voor verdere diagnostiek zijn. Hoewel de huidige richtlijnen de klinische indicatie voor PSMA-PET/CT beperken tot verdenking recidief prostaatcarcinoom wordt in de praktijk steeds meer gebruikt gemaakt van deze modaliteit bij stadiering van hoog-risico prostaatcarcinoom. Men moet zich echter realiseren dat door het gebruik maken van PSMA-PET/CT en het daardoor in staat zijn steeds kleinere metastasen te detecteren, er stage migration optreedt. Patiënten die eerder als niet-gemetastaseerd zouden worden beschouwd worden nu wel als gemetastaseerd gezien. Er is nog geen literatuur beschikbaar wat

dit voor consequenties zal hebben voor behandeling en uitkomsten in deze patiënt categorie.

Referenties

1. Brouwer OR, Donswijk ML, Leeuwen PJ et al. Detecteerbaar PSA ondanks radicale prostatectomie bij een patiënt met prostaatkanker: waarde van PSMA-PET en plaats in de huidige richtlijnen. Tijdschr Nucl Geneesk 2018;40:1984-91
2. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edition. 2017
3. Paño B, Sebastià C, Buñesch L et al. Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. RadioGraphics 2011;31:135-60
4. Barbosa FG, Queiroz MA, Nunes RE et al. Revisiting prostate cancer recurrence with PSMA PET: atlas of typical and atypical patterns of spread. RadioGraphics 2019;39:186-212
5. Richtlijn prostaatcarcinoom versie 2.1 Oncoline. https://www.oncoline.nl/prostaatcarcinoom
6. Briganti A, Larcher A, Abdollah F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. European Urology 2012 Mar;61(3):480-7. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.044
7. Mottet N, van den Bergh RC, Briers E. Richtlijn European Association of Urology (EAU) Prostate Cancer 2019. https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer

j.reimerink@olvg.nl ♦

Abstract

Reimerink JJ, Jansen SMA, Baars PC, Bus MTJ, Jap-A-Joe S, Sivro F, Valdés Olmos RA. PSMA-PET/CT mapping of metastatic prostate cancer in the light of the TNM-classification. The introduction of PSMA labelled with ^{68}Ga and principally with ^{18}F has lead to its increasing clinical use for prostate cancer in the Netherlands. Although the principal indication for PSMA-PET/CT is restaging in patients with recurrent prostate cancer after surgery or radiotherapy, there is a tendency to use this diagnostic imaging modality in the initial staging of patients with high-risk for metastases. In this context we discussed PSMA-PET/CT findings in the light of the current TNM-classification. Particular attention is given to the lymphogenous and haematogenous tumour dissemination routes. Finally, the use of risk nomograms for prostate cancer is discussed in relation to the indication for PSMA-PET/CT.

Addendum

TNM CLASSIFICATIE 2017 BIJ PROSTAATKANKER (referentie 2)

T - Primaire tumor

Tx	Primaire tumor kan niet worden vastgesteld
T0	Geen bewijs van primaire tumor
T1	Klinisch onduidelijke tumor niet palpabel of zichtbaar met beeldvorming:
1a	tumor incidenteel histologisch gevonden in 5% of minder van gereseceerd weefsel
1b	tumor incidenteel histologisch gevonden in meer dan 5% van gereseceerd weefsel
1c	tumor geïdentificeerd via naald biopt (b.v. wegens verhoogd PSA)
T2	Tumor is palpabel en beperkt tot de prostaat:
2a	tumor beslaat de helft van een lob of minder
2b	tumor beslaat meer dan de helft van een lob, maar niet beide lobben
2c	tumor beslaat beide lobben
T3	Tumor strekt zich uit buiten de prostaatkapsule:
3a	extracapsulaire uitbreiding (unilateraal or bilateraal), inclusief 'microscopic bladder neck involvement'
3b	invasie van zaadblaasje(s)
T4	Tumor zit vast of groeit door in nabijgelegen structuren anders dan de zaadblaasjes: externe sfincter, rectum, levator spieren en/of bekkenwand.

N - Regionale lymfeklieren[1]

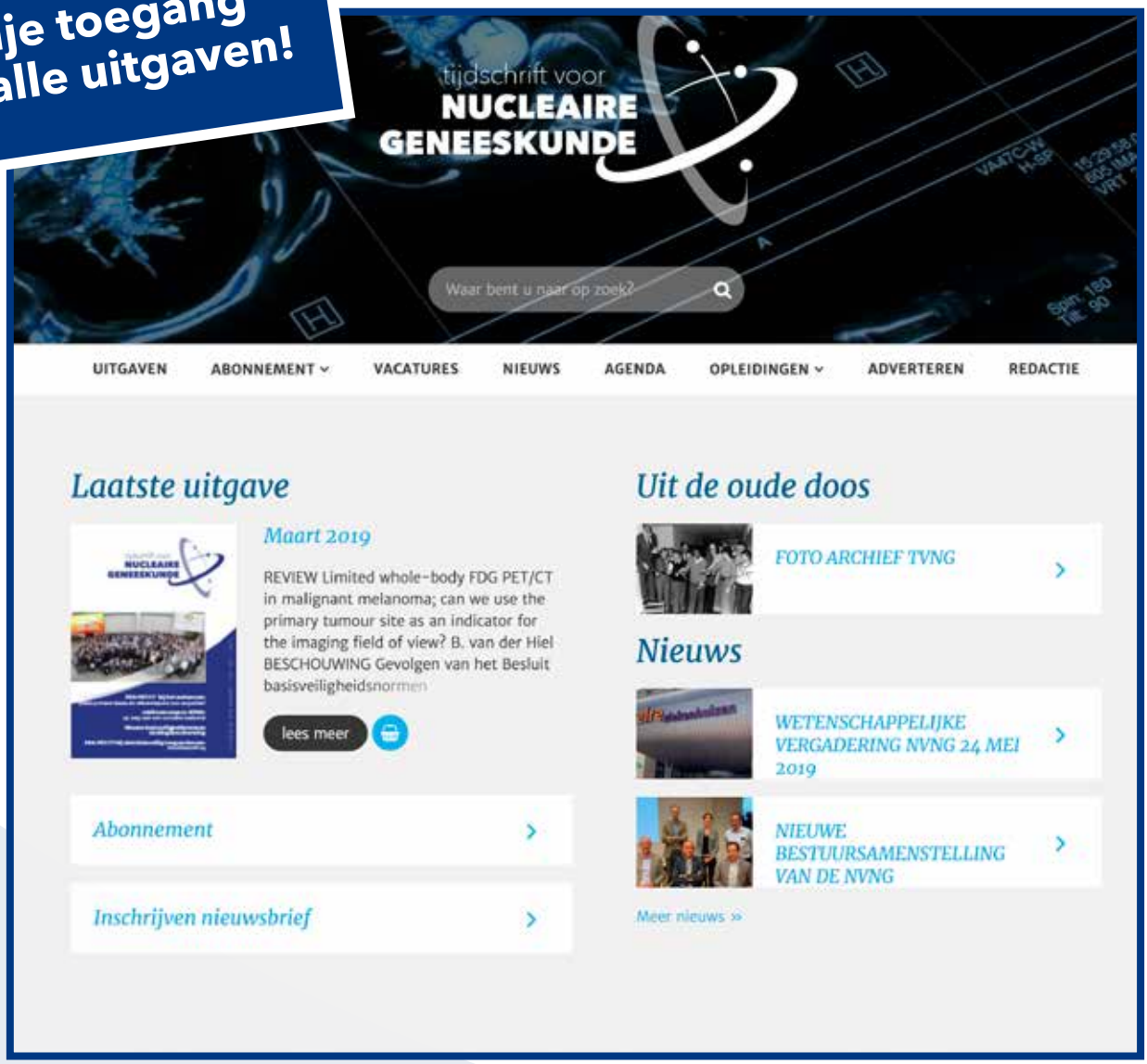
Nx	Regionale lymfeklieren kunnen niet bestudeerd worden
N0	Geen metastasen in regionale lymfeklieren
N1	Metastasen in regionale lymfeklieren

M - Metastasen op afstand

M0	Geen metastasen op afstand
M1	Metastasen op afstand
1a	Niet-regionale lymfeklieren
1b	Bot(ten)
1c	Andere plaats(en)

[1] Metastasen niet groter dan 0,2 cm worden aangegeven met pNmi.

Voor u als NVNG-lid vrije toegang tot alle uitgaven!

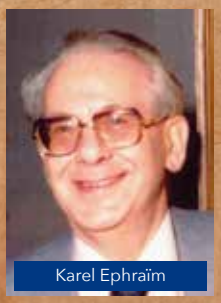


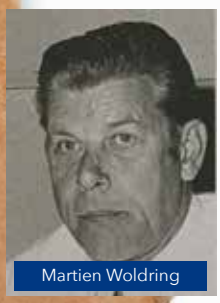
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Ereleden van de NVNG door de jaren heen

In deze maanden van erepenningen en onderscheidingen wil de redactie van het TvNG de ereleden van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) memoreren. Sinds medio jaren 80 erkent de NVNG een categorie ereleden. De leden van de NVNG die voor het eerst in de ledenlijst van 1988 als ereleden worden aangeduid zijn prof. dr. Karel Ephraïm, prof. dr. Martien Woldring en drs. Ger van der Ent. Ze zijn benoemd in de tweede helft van het decennium maar de exacte datum is helaas niet geregistreerd in de archieven van de NVNG. In 1990 wordt prof. dr. Jan van der Schoot benoemd en in 1993 dr. Henk Beekhuis. Met de namen van dr. Klaas Wiarda in 1998, prof. dr. Willem Vaalburg in 2006, dr. Bert Piers in 2008 en prof. dr. Berthe van Eck-Smit in 2013 wordt de erelijst gecompleteerd. Hoewel de NVNG al meer dan 30 jaar het erelidmaatschap toekent heeft de ledenvergadering pas op 22 april 2008 de definitieve richtlijnen goedgekeurd. Deze erkennen kandidaten die van bijzondere betekenis zijn geweest voor het functioneren van de NVNG. Hierbij inbegrepen de combinatie van bestuurlijke taken met de totstandbrenging van een voor de NVNG bijzondere verdienste. Tot bestuurlijke taken worden gerekend participatie in het bestuur, het besturen van één der verenigingscommissies of participatie namens de NVNG in gremia buiten de vereniging. Onder bijzondere verdiensten worden geen omschreven criteria aangegeven. Waar het om gaat is dat het voltallige bestuur en de commissievoorzitters unaniem van mening zijn dat de voorgedragen verdienste als bijzonder moet worden aangemerkt. ♦

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR NUCLEAIRE GENEESKUNDE


Karel Ephraïm


Martien Woldring

Ger van der Ent

Jan van der Schoot

Henk Beekhuis

Klaas Wiarda

Willem Vaalburg

Bert Piers

Berthe van Eck-Smit

Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde
ISSN 1381-4842, nr. 2, juni 2019
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

Hoofdredacteur
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. Bouwman
drs. J. Emmering
dr. O. Gheysens
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand

Interviews vallen onder verantwoordelijkheid van de redactie

Bureauredactie
drs. Anuska Muijres
T: 0475 597151
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
Annemieke Peeters

Adviesraad
prof.dr. R.J. Bennink
prof.dr. B.N.M. van Berckel
prof.dr. R. Boellaard
prof.dr. J. Booij
prof.dr. E.F.I. Comans
prof.dr.R.A.J.O. Dierckx
prof.dr. B.L.F. van Eck-Smit
prof.dr. P.H. Elsinga
prof.dr. L.F. de Geus-Oei
prof.dr. M. Gotthardt
prof.dr. N.H. Hendrikse
prof.dr. O.S. Hoekstra
prof.dr. P.L. Jager
prof.dr.ir. M. de Jong
prof.dr. J.G.W. Kosterink
prof.dr. E.P. Krenning
prof.dr. G.P. Krestin
prof.dr. M.G.E.H. Lam
prof.dr. A.A. Lammertsma
prof. L. Mortelmans
prof.dr. F.M. Mottaghy
prof.dr. W.J.G. Oyen
prof.dr. R.M. Pijnappel
prof.dr. W.M. Prokop
prof.dr. J. Pruim
prof.dr. P.P. van Rijk
prof.dr. E.A. van Royen
prof.dr. R.H.J.A. Slart
prof.dr. G.J.J. Teule
prof.dr. J.F. Verzijlbergen
prof.dr. J.E. Wildberger
prof.dr. A.D. Windhorst

Abonnementen
Leden en donateurs van de aangesloten Leden en donateurs van de aangesloten beroepsverenigingen ontvangen het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde kosteloos. Voor anderen geldt een abonnementsprijs van € 45,00 per jaar; studenten betalen € 29,00 per jaar (incl. BTW en verzendkosten).
Voor buitenlandse abonnementen gelden andere tarieven.
Opgave en informatie over (buitenlandse) abonnementen en losse nummers (€ 13,50) bij Kloosterhof acquisitie services - uitgeverij, telefoon 0475 59 71 51.
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 41
Nummer 2: 25 juni 2019
Nummer 3: 24 september 2019
Nummer 4: 24 december 2019

Verschijningsdata, jaargang 42
Nummer 1: 24 maart 2020

Aanleveren kopij, jaargang 41
Nummer 2: 1 april 2019
Nummer 3: 1 juli 2019
Nummer 4: 1 oktober 2019

Aanleveren kopij, jaargang 41
Nummer 1: 1 januari 2020

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 20-71974 (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

2019

SNMMI 2019 - Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
22 - 25 June 2019, Anaheim, California, http://www.snmmi.org/MeetingsEvents/Content.aspx?ItemNumber=29487

WMIC 2019 - World Molecular Imaging Congress
4 - 7 September 2019, Palais des congrès de Montréal, Canada, http://www.wmis.org/2019-wmic/

ASNC 2019 - Annual Scientific Session of the American Society of Nuclear Cardiology
12 - 15 September 2019, Chicago Illinois, https://www.asnc.org/asnc2019

DUCG 2019 - Derde Multidisciplinaire symposium Dutch Upper GI Cancer Group
19 september 2019. Antropia, Driebergen-Rijsenburg, https://www.ducg.nl

EANM 2019 - 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
12 - 16 October 2019, Barcelona, Spain, https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/

ISTR-2019 - International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals
28 October - 1 November 2019, IAEA Headquarters, Vienna, Austria, https://www.iaea.org/events/istr-2019

ESOI/EORTC Workshop 2019 - Imaging in assessing response to cancer therapy - a hands-on course
13 - 15 November 2019, St. Julian's, Malta, http://esoi-society.org/index.php?pid=33&lang=1

ALASBIMN 2019 - XXVII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear
13 - 16 November 2019, Lima, Perú, https://alasbimnlima2019.com

International Congress on Image-Guided Surgery
22 - 23 November 2019, ORSI (OLV Robotic Surgery Institute) Academy, Melle, Belgium. https://www.igscongress.com

RSNA 2019 - Annual Congress of the Radiological Society of North America
1 - 6 December 2019, McCormick Place, Chicago, Illinois, https://www.rsna.org/annual-meeting

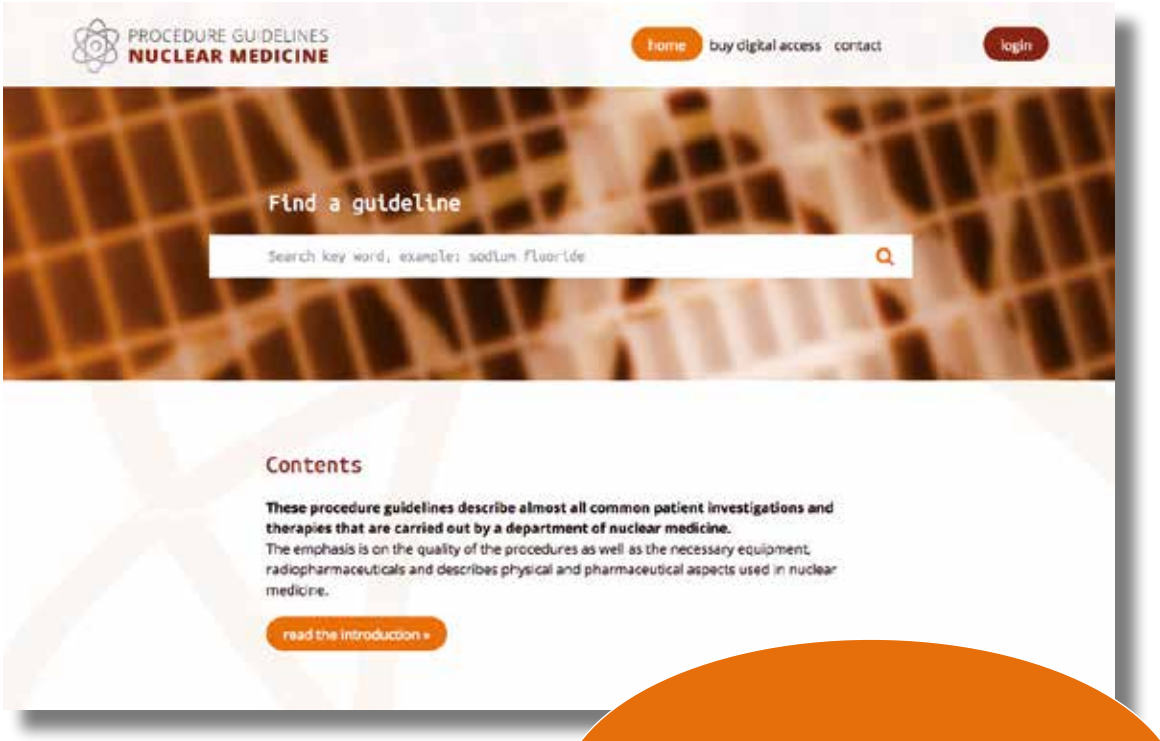
2020

ECR 2020 - European Congress of Radiology
11 - 15 Maart 2020, Vienna, Austria, https://www.myesr.org/congress

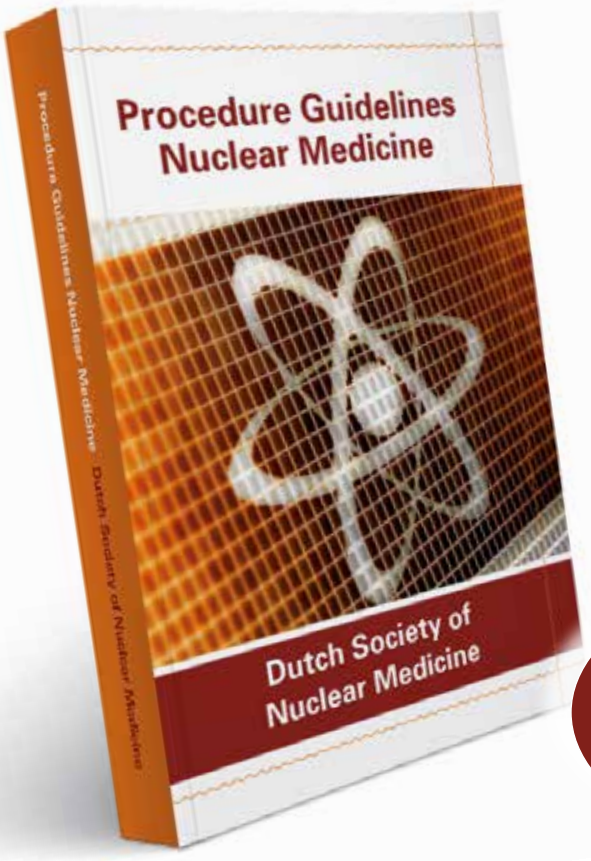
ESMI 2020, 15th European Molecular Imaging Meeting
24 - 27 March 2020, Thessaloniki, Greece, http://www.e-smi.eu/index.php?id=emim-2020

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

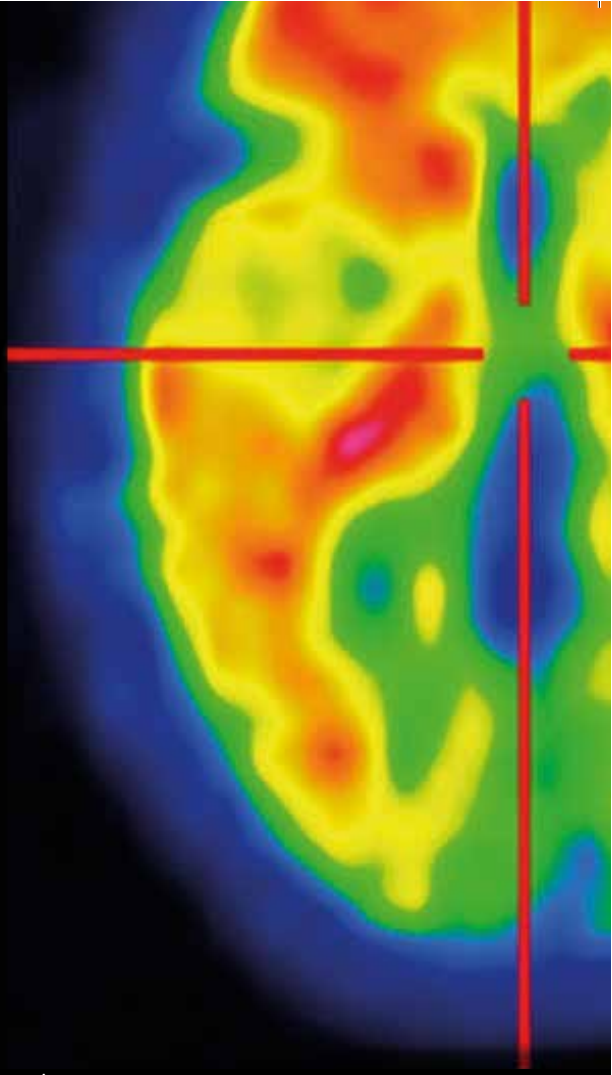


guidelinesnuclearmedicine.com
Vanaf 2018 digitaal beschikbaar
voor leden van NVNG



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)



The value of colour scaling

VIZAMYL is the only PET tracer designed and approved for amyloid imaging in colour[1]

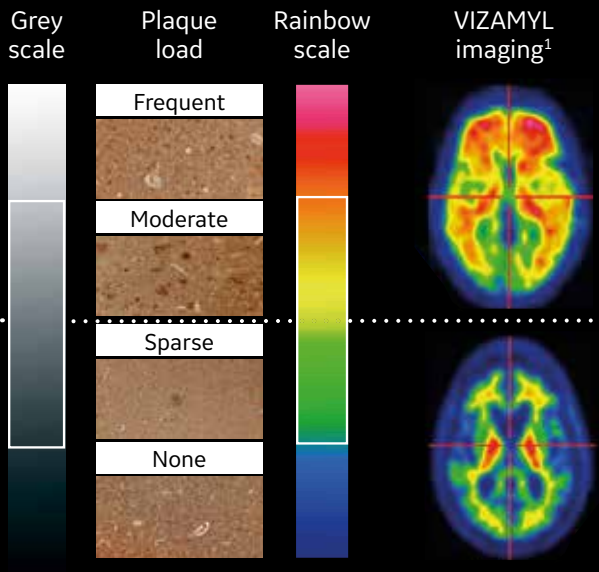
VIZAMYL results in highly accurate assessment, with a low rate of false-positive and false-negative assignments[2]

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[2]



Positive

Mostly reds and oranges

Used with clinical information to determine likelihood of AD[1]

Negative

Mostly blues and greens

Inconsistent with diagnosis of AD[1]

References:

1. VIZAMYL flutemetamol (^{18}F) 400 MBq/mL solution for injection, Summary of Product Characteristics (NL), August 2014.

2. Ikonomovic 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

VIZAMYL™ Flutemetamol (^{18}F) Injection