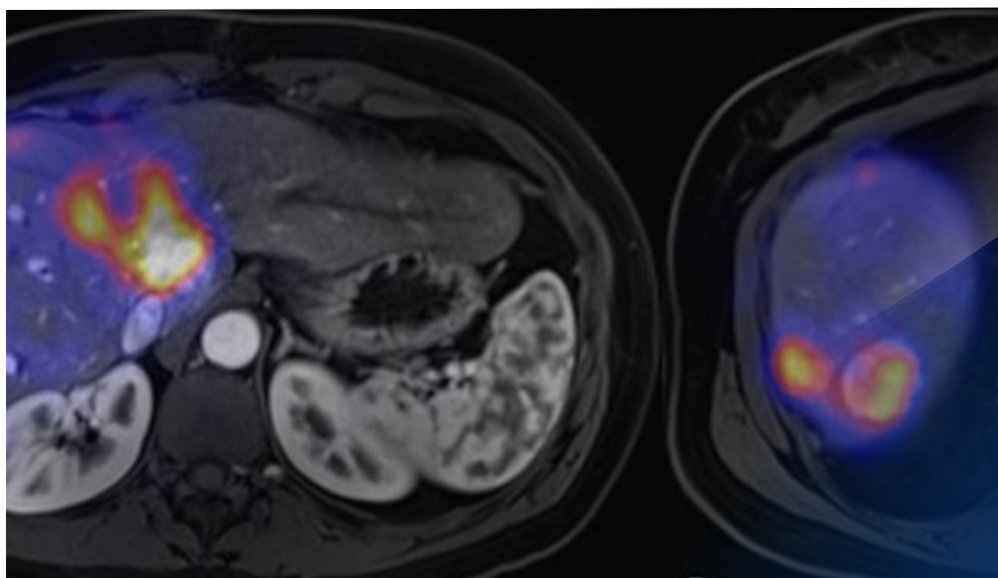


tijdschrift voor
**NUCLEAIRE
GENEESKUNDE**



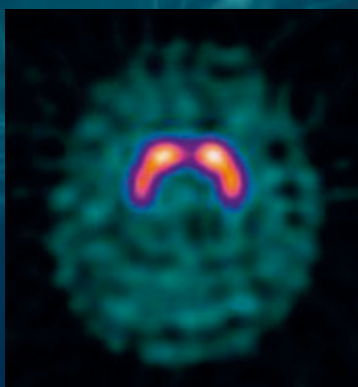
Case report:
**Yttrium-90 resin microspheres in levermetastasen van
adrenocorticaal carcinoom**

Critical appraisal of a topic:
[¹⁸F]FDG PET/CT in gevorderde eierstokkanker

Dienst in de Kijker:
Nucleaire geneeskunde in het Laurentius Ziekenhuis Roermond

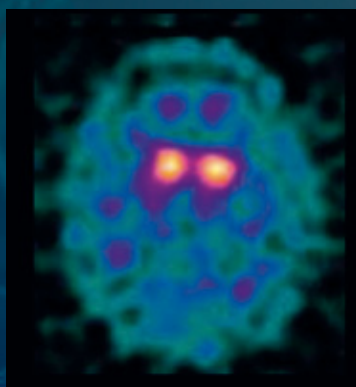
DATA-POWERED DETECTION

For a Diagnosis You Can Count On



NORMAL SCAN

No evidence of striatal neurodegeneration



ABNORMAL SCAN

Visual evidence of striatal neurodegeneration

Images courtesy of Birmingham City Hospital, UK



DaTSCAN™

IOFLUPANE (¹²³I)

Trusted Imaging with DaTSCAN
Powered by DaTQUANT



DaTQUANT™

DATA-DRIVEN ASSESSMENT

VERKORTE BIJSLUITER

DaTSCAN 74 MBq/ml oplossing voor injectie

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

PRESENTATIE Flacon met eenvoudige dosis van 185 MBq of 370 MBq joflupaan (¹²³I) op referentietijd. **INDICATIES** Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. DaTSCAN wordt toegepast voor het aantonen van een verlies aan functionele dopaminerge zenuwuiteinden in het striatum: - Bij volwassen patiënten met een klinisch onduidelijk Parkinsonistisch syndroom, bijvoorbeeld patiënten met de eerste symptomen, teneinde essentiële tremor te helpen onderscheiden van Parkinsonistische syndromen die verwant zijn aan de idiopathische ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. Het is niet mogelijk om met behulp van DaTSCAN onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson, multipel systeematrofie en progressieve supranucleaire palsy. - Als hulpmiddel bij volwassen patiënten bij het differentiëren van waarschijnlijk dementie met Lewy-body's van de ziekte van Alzheimer. DaTSCAN kan geen onderscheid maken tussen dementie met Lewy-body's en dementie bij de ziekte van Parkinson.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING De klinische werkzaamheid van het middel is aangetoond binnen het gebied van 111 tot 185 MBq. Dien geen hogere dosis toe dan 185 MBq en gebruik het middel niet wanneer de activiteit kleiner is dan 110 MBq. Patiënten moeten een passende schildklierblokkerende behandeling krijgen voor de injectie om de opname door de schildklier van radioactief jodium te beperken, bijvoorbeeld door orale inname van ongeveer 120 mg kaliumjodide 1 tot 4 uur voor de injectie van DaTSCAN. Er zijn geen officiële onderzoeken gedaan bij patiënten met significante nier- of leverfunctiestoornis; er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van DaTSCAN bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld; er zijn geen gegevens beschikbaar. DaTSCAN dient onverdund en intraveneus te worden toegediend. Om de mogelijkheid van het optreden van pijn op de plaats van injectie tijdens de toediening te verminderen, wordt aanbevolen langzaam te injecteren (niet minder dan 15 tot 20 seconden) via een ader in de arm. SPECT imaging dient plaats te vinden tussen drie en zes uur na de injectie. **CONTRA-INDICATIES** Zwangerschap en overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK** Bij het optreden van overgevoelighedsreacties dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestopt en, indien nodig, intraveneuze behandeling te worden gestart. Reanimatiegeneesmiddelen en uitrusting (bijv. endotracheale buis en ventilator) dienen snel beschikbaar te zijn.

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling worden gerechtvaardigd op basis van waarschijnlijk voordeel. De toegepaste activiteit moet dusdanig zijn dat de resulterende dosis zo laag is als redelijkerwijs mogelijk is waarbij de benodigde diagnostische resultaten in het oog worden gehouden. Er zijn geen officiële studies uitgevoerd met patiënten met een aanzienlijk verminderde nier- of leverfunctie. Vanwege het ontbreken van data wordt DaTSCAN niet aanbevolen voor patiënten met een matige tot ernstig verminderde nier- of leverfunctie. Dit geneesmiddel bevat 39,5 g/l (5% volume) ethanol (alcohol), tot maximaal 197 mg per dosis, equivalent aan 5 ml bier of 2 ml wijn. Schadelijk voor alcoholisten. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij risicogroepen zoals patiënten met leverziekte of epilepsie. **Interpretatie van DaTSCAN-beelden:** DaTSCAN-beelden worden visueel geïnterpreteerd op basis van het uiterlijk van de striata. Als aanvulling kan visuele interpretatie worden ondersteund door semi-kwantitatieve beoordeling met behulp van CE-gemarkeerde software, waarbij de volgende voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij het gebruik van semi-kwantitatieve methoden: - Semi-kwantificering mag alleen worden gebruikt als aanvulling op visuele beoordeling; - Er mag alleen software met CE-markering worden gebruikt; - Gebruikers moeten door de fabrikant worden getraind in het gebruik van software met CE-markering en de EANM-praktijkrichtlijnen volgen voor beeldacquisitie, reconstructie en beoordeling; - Lezers moeten de scan visueel interpreteren en vervolgens de semi-kwantitatieve analyse uitvoeren volgens de instructies van de fabrikant, inclusief kwaliteitscontroles voor het kwantificeringsproces. **INTERACTIES** Joflupaan bindt aan de dopamine transporter. Geneesmiddelen die met een hoge affiniteit binden aan de dopamine transporter kunnen daardoor een DaTSCAN diagnose beïnvloeden. Hieronder worden gerekend amfetamine, benzatropine, bupropion, cocaïne, mazindol, methyfenidaat, fentermine en sertraline. Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze gedurende klinische studies niet interfereren met de DaTSCAN beeldvorming: amantidine, benzhexol, bupidine, levodopa, metoprolol, primidon, propranolol en selegiline. Dopamine agonisten en antagonist die actief zijn op de post-synaptische dopamine receptoren zullen naar verwachting de beeldvorming niet beïnvloeden en kunnen daarom, indien gewenst, gebruikt blijven worden. Pergolide is een van de geneesmiddelen waarvan met dierstudies is aangetoond dat ze de DaTSCAN beeldvorming niet beïnvloeden. **VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING** Gecontraïndiceerd bij zwangerschap. Waar het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag te worden gedaan naar een eventuele zwangerschap.

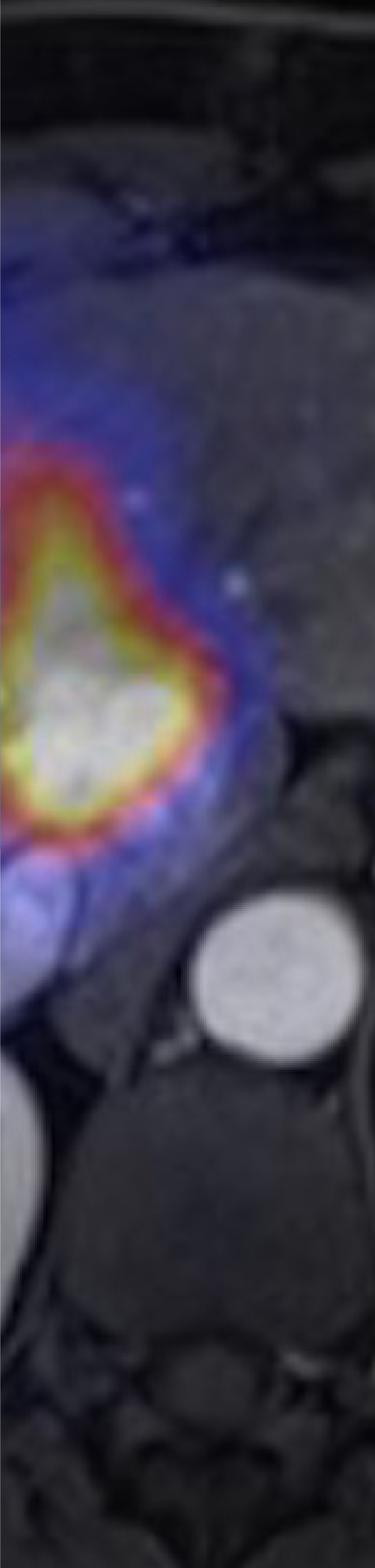
Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling tot een minimum te beperken, terwijl een bevredigende beeldvorming wordt bereikt. Men dient te overwegen of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen. Indien men ervan uitgaat dat toediening noodzakelijk is, dient het geven van borstvoeding gedurende 3 dagen onderbroken en door flesvoeding vervangen te worden. **BIJWERKINGEN** De volgende bijwerkingen worden voor DaTSCAN erkend: Bijwerking die vaak voorkomt is hoofdpijn. Bijwerkingen die soms voorkomen zijn vertigo, verhoogde eetlust, duizeligheid, formicatie (paresthesie), dysgeusie, misselijkheid, droge mond en pijn op de injectieplaats (intense pijn of brandend gevoel na toediening in kleine aderen). Overgevoeligheid komt voor met een onbekende frequentie, evenals erythema, pruritus, uitslag, urticaria, hyperhidrose, kortademigheid, braken, gedaalde bloeddruk en warm voelen. **DOSIMETRIE** De effectieve dosis (E) als gevolg van de toediening van 185 MBq DaTSCAN-injectie is 4,63 mSv (voor een individu van 70 kg). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** GE Healthcare B.V., De Rondom 8, NL-5612 AP Eindhoven, Nederland. **AFLEVERSTATUS** Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN** EU/1/00/135/001 (2,5 ml), EU/1/00/135/002 (5 ml). **DATUM** SPC gedateerd jan 2021; verkorte bijsluiter gedateerd 5 maart 2021

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.: Benelux.PVcomplaint@ge.com of Tel. (+31) 040 2991000.

© 2023 GE HealthCare
DaTQUANT and DaTSCAN are trademarks of GE HealthCare.
GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.

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

03-2022 JB00183NL/OS THE NETHERLANDS



INHOUD

CASE REPORT

Selective internal radiotherapy using Yttrium-90 labelled resin microspheres in a patient with relapsing liver metastases of adrenocortical carcinoma after previous microwave ablation

L.M. Hernandez, W. Noordzij

3222

CURSUSEVALUATIE

The International Networking Symposium on Artificial Intelligence and Informatics in Nuclear Medicine (AINM)

3226

CRITICAL APPRAISAL OF A TOPIC

Appropriateness of pre-treatment [^{18}F]FDG PET/CT in women with advanced ovarian cancer

L.J.P. Molenaar

3227

ALASBIMN 2023

XXIX Congress of the Latin American Association of Societies of Biology and Nuclear Medicine (ALASBIMN), Buenos Aires

R.A. Valdés Olmos

3236

PROEFSCHRIFTEN

Moleculaire beeldvorming met PET scans bij de behandeling van patiënten met kanker

S.R. Verhoeff

3239

Whole-body PET imaging in metastatic breast cancer with a focus on hormone receptors

J. Boers

3242

Image guided radiotherapy treatment planning optimization in locally advanced uterine cervical cancer

J.A. Adam

3246

DIENST IN DE KIJKER

Nucleaire geneeskunde in het Laurentius Ziekenhuis Roermond

3249

CURSUS- EN CONGRESAGENDA

3253

Bruisend het nieuwe jaar in

Daags na het zeer geslaagde lustrumcongres van de NVNG ligt er voor u weer een nieuwe uitgave van het Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde. Het zal u geenszins verbazen dat wij, het is immers december, in de editorial van dit nummer even kort stilstaan bij het afgelopen jaar.

Allereerst noemen wij de viering van het 11^e lustrum van de NVNG van 15 december jongstleden. 55 jaar beoefening van de Nucleaire Geneeskunde in verenigingsverband is zonder meer een belangrijke mijlpaal en, getuige de opkomst en deelname, een hernieuwd mandaat voor een zelfstandige beroepsvereniging. Wij hopen dat het 12^e lustrum met eenzelfde enthousiasme en elan bereikt zal worden, maar hebben hierover weinig twijfels!

In het maartnummer van het TvNG van dit jaar spraken wij al onze blijdschap uit over de goedkeuring van de bouw van de nieuwe PALLAS-reactor in Petten door de Autoriteit nucleaire veiligheid en stralingsbescherming (ANVS). Op Prinsjesdag werd een volgende belangrijke stap gezet met de bekendmaking van een opname van een post van €320 miljoen in de overheidsbegroting van 2024, om de financiering van de reactor af te ronden. In navolging daarop is prof. dr. Wim Oyen aangesteld als kwartiermaker medisch isotopen, om richting te geven aan de ontwikkeling van medische isotopen binnen Nederland. Tevens is in september een nieuw initiatief genaamd DECISIVE (Dutch Medical Isotopes Save Lives) opgericht. Ook dit initiatief moet gaan bijdragen aan de vlotte(re) ontwikkeling van innovaties en bedrijvigheid in nucleair Nederland. Dit bewijst dat de nucleaire geneeskunde, wellicht meer dan ooit tevoren, relevantie heeft binnen de medische wereld en dit de komende jaren nog verder uit kan bouwen.

Een andere belangrijke mijlpaal is de oplevering van het nieuwe opleidingsplan ORANGE, dat op 1 januari 2023 is ingegaan. In dit opleidingsplan is meer ruimte gemaakt voor de differentiatie van de nucleair radioloog, met nu twee volle jaren nucleaire geneeskunde en moleculaire radiologie (zonder dienst), in plaats van 18 maanden (met dienst). Uiteraard is dit een aanzienlijke verbetering voor de jonge collega's om goed beslagen op de arbeidsmarkt te arriveren.

In (geo)politiek opzicht was 2023 een roerig jaar. Het voert nu te ver om daar over uit te wijden, maar de recente verkiezingsuitkomst is wel even de moeite van het benoemen waard. Nu de rook is opgetrokken en de PVV de voornaamste kandidaat voor kabinetsformatie is, rijst de vraag wat dat voor de zorg betekent. Uit het verkiezingsprogramma van deze partij valt in ieder geval weinig specifiek te abstraheren. Zal de tendens tot concentratie in de zorg worden gecontinueerd? Zal er ruimte ontstaan voor nieuwe medische technologieën en behandelingen? Hoe dan ook, spannende tijden in zicht.

In de laatste editie van het TvNG van dit jaar vind u wederom een divers aanbod aan bijdragen: allereerst een interessant case report van collega Lynsey Hernandez uit Groningen over SIRT bij recidief levermetastasen van een adrenocorticaal carcinoom; er is een evaluatie van een recent gehouden AINM (Artificial Intelligence in Nuclear Medicine) symposium, eveneens in Groningen; een drietal

proefschriften (Sarah Verhoeff, Judit Adam en Jorianne Boers); een critical appraisal of a topic (CAT) van medisch student Laura Molenaar uit Leiden over het gebruik van PET/CT bij gevorderd ovariumcarcinoom; én, op de valreep, een verslag van het ALASBIMN congres te Buenos Aires waar voor het eerst na de pandemie de Latijns-Amerikaanse nucleaire geneeskunde fysiek bijeen kon komen. Tot slot een Dienst in de Kijker uit het Laurentius ziekenhuis in Roermond, waar afgelopen oktober het 50-jarig bestaan (een jaar te laat) is gevierd. Beter laat dan nooit, de champagne zal er niet minder om gesmaakt hebben. Wij wensen u ook voor nu een bruisende champagne bij de jaarwisseling en tot volgend jaar!

Ben Bulten & Renato Valdés Olmos

Bijschrift coverfoto:

Gefuseerde Yttrium-90 PET/MRI beelden na behandeling met selectieve interne radiatie therapie. Beelden afkomstig van case report "Selective internal radiotherapy using Yttrium-90 labelled resin microspheres in a patient with relapsing liver metastases of adrenocortical carcinoma after previous microwave ablation" van L.M. Hernandez en W. Noordzij.



Selective internal radiotherapy using Yttrium-90 labelled resin microspheres in a patient with relapsing liver metastases of adrenocortical carcinoma after previous microwave ablation

L.M. Hernandez MD, W. Noordzij MD, PhD

Department of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, Universitair Medisch Centrum Groningen

Abstract

A forty-year-old female patient was referred with liver metastasis from adrenocortical carcinoma after routinely oncologic follow up, at nine months after resection of the primary tumour. Microwave ablation was performed, but six months post ablation there were diffuse liver metastases. Percutaneous radiofrequent ablation was considered unsuitable because of the extensiveness of the disease and the location of the metastases. Due to the arterial enhancement of the liver metastases on CT and MRI, and the fact that there was no conventional treatment line available anymore, the patient was considered suitable for selective internal radiotherapy (SIRT) of the right liver lobe with Yttrium-90 resin microspheres in compassionate use. Unfortunately, liver-MRI four months later showed growth of the liver metastasis in both the right as the left liver lobe.

Case

This case report details on a forty-year-old female patient with relapsing liver metastasis of adrenocortical carcinoma after previous microwave ablation. She was treated with ^{90}Y resin microspheres but showed progressive

disease after three months. At the age of 38 she was referred to our department of hepatobiliary surgery with a large right sided adrenocortical tumour of approximately eighteen cm in maximal diameter. There were no lymphogenic or distant metastasis. The tumour was radically resected and classified as a stage two, T2N0M0 adrenocortical carcinoma. The operation was complicated by massive bleeding caused by iatrogenic damage of the vena cava inferior. Routine oncologic follow-up CT performed three and six months after surgery didn't show a local recurrence or signs of metastases. However, at nine months post-surgery CT revealed multiple new hypodense liver lesions suggesting liver metastases. MRI of the liver confirmed the presence of multiple metastases, and a few weeks later microwave ablation (MWA) was performed of six liver metastases. Routinely performed CT

at one week and two months after MWA didn't show evidence of local recurrence, residual liver disease or new metastases. However, the CT-scan six months later demonstrated new liver lesions in segment VII and IVb. Liver MRI confirmed diffuse liver metastases (figure 1). After a multidisciplinary consultation, percutaneous radiofrequent ablation was considered unsuitable because of the extensiveness of the disease and the location of the metastases. Due to the arterial enhancement of the liver metastases on CT and MRI, and the fact that there was no conventional treatment line available anymore, the patient was considered suitable for SIRT with ^{90}Y resin microspheres in compassionate use. Because the tumour burden was predominantly in the right liver lobe and in segment I, it was decided to perform SIRT of the right lobe and segment I, and initially leave the left lobe untreated.

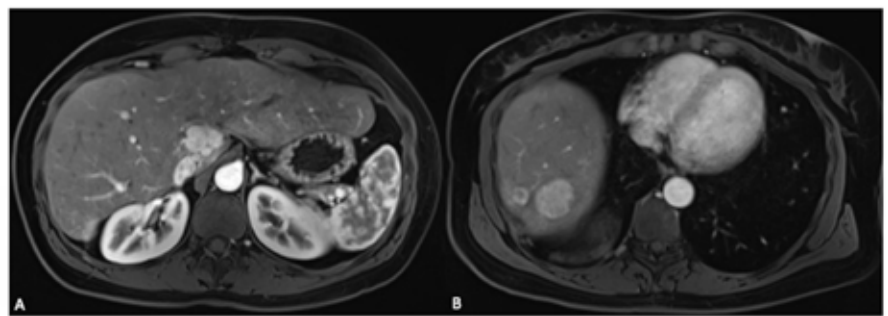


Figure 1. Transversal slices of liver MRI six months after microwave ablation, showing new enhancing liver lesions in segment I (image A) and in segment VII and VIII (image B).

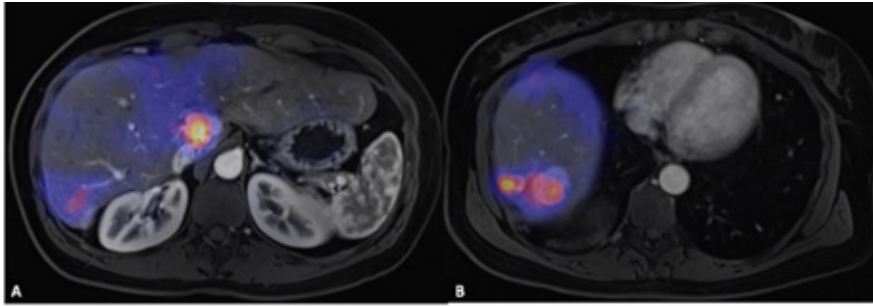


Figure 2. Fused images of liver MRI and SPECT-scan after injection with [^{99m}Tc]Tc-MAA injection. There is adequate targeting of liver metastases in segment I (image A) and metastases in segment VII and VIII (image B).

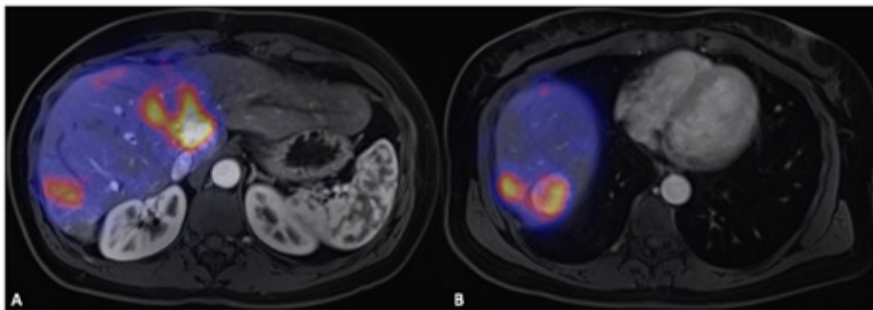


Figure 3. Fused transversal slice of liver MRI and PET after treatment with SIRT, showing an adequate targeting of resin microspheres on the liver metastases in segment I (image A) and in segment VII and VIII (image B).

Pre-therapy evaluation using Technetium-99m labelled macro-aggregated albumin ([^{99m}Tc]Tc-MAA) SPECT revealed adequate targeting of the metastasis in the right liver lobe and also of the metastases in segment I and III (figure 2).

There was no significant extra-hepatic [^{99m}Tc]Tc-MAA accumulation, and pulmonary shunting was limited to 3.7%. The perfused liver volume was approximately 1700ml, including the right liver lobe and segment I and IV, whereas the tumour volume was estimated to be only 27ml. The remaining volume of the untreated left liver lobe is 340ml. The proposed treatment dose was 1650MBq, which should result in at least 130Gy on the liver metastases and approximately 40Gy on the non-affected liver. Through a very selective positioned microcatheter in the right hepatic

artery the treatment with ^{90}Y resin spheres was given in a slow and fractionated manner (figure 3). Beforehand the gastroduodenal artery was temporary occluded to prevent spread of ^{90}Y spheres in other parts of the body, in particular the intestines. It was an uncomplicated procedure, and the patient was discharged the day after the treatment.

After the treatment, the patient complained of nausea and fatigue till about eight weeks after treatment. Metoclopramide was not effective enough. Other than that, the treatment was well tolerated. Liver MRI four months later showed growth of the liver metastasis in both the right as the left liver lobe and also new liver and lung metastases (figure 4).

Discussion

Adrenocortical carcinoma (ACC) is a rare and aggressive malignancy, with a poor prognosis. The five-year survival after complete resection is 16-50% and almost no survivors after an incomplete resection (1). It has an overall incidence of 0.5-2 per one million cases (2). There are two peaks of incidence: the first occurs between the ages of one and six, and the second between the ages of forty and fifty. Women tend to have a higher incidence compared to men with a ratio of 2:1, due to a proliferative effect of estrogen levels on ACC-cells (3). Patients often present with extra adrenal disease, because of the absence of specific cancer related early symptoms. They present with non-specific symptoms due to excess hormone secretion or symptoms secondary to mass effect. Up to 70% of patients are diagnosed with stage III and IV at presentation (4) or they present with distant metastases (17.8 - 39%) (1,5,6). Lungs (66%), liver (57%) and bone (17%) are the most common sites of ACC metastases (4). Some studies even show that the liver is the most common site of metastases (1,5,6).

In patients with metastatic disease surgery is an important treatment option when complete resection of the primary tumour and all its metastases is feasible. However even after aggressive surgery local recurrence is frequent. Salvage resections may be considered, particularly when more than twelve months have passed after the initial treatment (7,8). Local therapies such as radiofrequency ablation (RFA) have also been used as an alternative to surgery to reduce tumour burden (9). But RFA has limited efficacy in patients with bilobar lesions, multiple lesions, highly vascularized metastases, or metastases in proximity to large vessels due to the heat-sink effect (10-12)

Systematic therapies (including adrenolytics, chemotherapy and

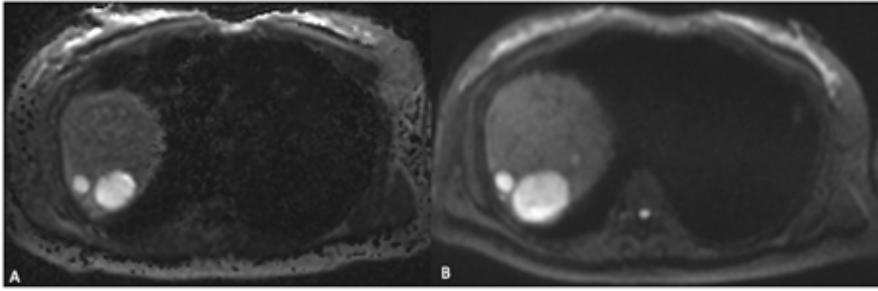


Figure 4. Transversal slice of MRI diffusion weighted imaging before (image A) and after SIRT (image B), demonstrating growth of liver metastases in segment 7 and 8. There are also new liver metastases visible.

targeted therapy) as single therapy or as a combined therapy, have proven not to be beneficial for overall survival (13). There were different first-line agents included in the study such as mitotane, cisplatin, etoposide, streptozocin, doxorubicin, paclitaxel, gemcitabine, cyclophosphamide and ifosfamide.

SIRT is a targeted treatment of liver malignancies using ^{90}Y labelled microspheres. It is approved for the treatment of hepatocellular cancer and colorectal liver metastases. For other pathologies, its use is considered off-label. In this case SIRT was also deployed as an off-label treatment without any hard evidence of efficacy.

Studies with SIRT in patients with ACC and liver metastasis are non-existent, due to the low prevalence of the disease. But there are a few case reports with good outcomes. Sen Lu presented a case where SIRT was surgically proven to be an effective treatment for isolated hepatic cortical adrenal carcinoma seven months post radioembolization (14). The estimated dose on the tumour was approximately 105Gy. After the procedure, the patient had an adrenal crisis. This was treated with dexamethasone and hydrocortisone. He was discharged on day three post procedure. Another case report also showed

successful treatment of the primary adrenal tumor and bilobar liver metastasis by combining SIRT, chemotherapy and surgery (15). The estimated dose that was given on liver metastases was about 120Gy in each lobe. There was management of disease for at least 12 months. The treatment was well tolerated with only low-grade fevers for 24 hours and upper quadrant pain, which resolved in two to three weeks. A third case report showed a complete radiological response two years after bilobar SIRT on chemotherapy-resistant liver metastases of ACC (16). The dose on the tumor is not mentioned in the report. This case report displays a patient in which SIRT showed not to be beneficial in the treatment of liver metastases of ACC. Because of the small volume of the untreated left liver lobe, the dose to the metastases in the right liver lobe was limited to 130Gy. In the mentioned case reports dosage differed from 105 to 120 Gy. Literature suggests that a normal dose varies between 120 and 150 Gy. Therefore, it is not likely that the dosage was too low. It could be that these metastases were radiation resistant.

Conclusion

Although some case reports show that selective internal radiotherapy is feasible in patients with adrenocortical carcinoma, our case demonstrates that SIRT was not as effective in the

treatment of liver metastases of ACC. This case report shows that arterial enhancement of liver metastases alone is not a good predictor of effectivity of SIRT. Due to the lack of research, it is not clear why in this patient SIRT was proven not effective. Further prospective study is needed to better establish efficacy, safety and patient selection. ♦

References

1. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:719-26
2. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. 2000;88:711-36
3. Sirianni R, Zolea F, Chimento A, et al. Targeting estrogen receptor- α reduces adrenocortical cancer (ACC) cell growth in vitro and in vivo: potential therapeutic role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for ACC treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E2238-50
4. Etc MCS, Das C, Lucia MS HK, et al. Adrenocortical carcinoma: Clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Physiol Behav*. 2019;176:139-48
5. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, et al. The italian registry for adrenal cortical carcinoma: Analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. *Surgery*. 1996;119:161-70
6. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: Treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008;113:3130-6
7. Lo WM, Kariya CM, Hernandez JM. Operative Management of Recurrent and Metastatic Adrenocortical Carcinoma: A

- Systematic Review. *Am Surg*. 2019;185:23-8
8. Bellantone R, Ferrante A, Boscheriui M, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: Results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma Background. Recurrence of adrenal cortical carcinoma. *Surgery*. 1997;122:1212-8
 9. Makary MS, Krishner LS, Wuthrick EJ, et al. Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy for liver metastases following systemic chemotherapy and surgical resection for metastatic adrenocortical carcinoma. *World J Clin Oncol*. 2018;9:20-5
 10. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, et al. Radiofrequency Ablation of Adrenal Tumors and Adrenocortical Carcinoma Metastases. *Cancer*. 2003;97:554-60
 11. Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Adrenal Neoplasms: CT-guided Radiofrequency Ablation - Preliminary Results. *Radiology*. 2004;231:225-30
 12. Ripley RT, Kemp CD, Davis JL, et al. Liver resection and ablation for metastatic adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1972-9
 13. Fareau GG, Lopez A, Stava C, et al. Systemic chemotherapy for adrenocortical carcinoma: Comparative responses to conventional first-line therapies. *Anticancer Drugs*. 2008;19:637-44
 14. Lu S, Dhillon J, Johnson JH, et al. Yttrium-90 radioembolization of isolated hepatic adrenocortical carcinoma metastases with negative surgical pathology. *EJNMMI Res*. 2021;11:17
 15. Makary MS, Krishner LS, Wuthrick EJ, et al. Yttrium-90 microsphere selective internal radiation therapy for liver metastases following systemic chemotherapy and surgical resection for metastatic adrenocortical carcinoma. *World J Clin Oncol*. 2018;9:20-5
 16. Pigg N, Aboubachara D, Fourzali R, et al. Yttrium-90 Radioembolization of Metastatic Adrenocortical Carcinoma to the Liver following Systemic Chemotherapy and Surgical Resection of the Primary Lesion. *Case Rep Oncol*. 2020;13:158-63

The International Networking Symposium on Artificial Intelligence and Informatics in Nuclear Medicine (AINM)

Van 9 tot en met 11 oktober 2023 werd in Groningen voor het eerst een AI congres georganiseerd dat zich volledig richtte op toepassingen binnen de nucleaire geneeskunde. Het werd bezocht door circa 200 deelnemers uit 20 verschillende landen, bestaande uit onder meer nucleair geneeskundigen, fysici, AI specialisten en promovendi.

Tijdens dit congres werden door internationale experts state-of-the art lezingen verzorgd met betrekking tot (mogelijke) toepassingen van AI binnen de nucleaire geneeskunde. De onderwerpen varieerden van een introductie van de basisprincipes van machine learning en deep learning tot meer specifieke toepassingen, ethische overwegingen en aandacht voor het toekomstige perspectief.

Een aantal onderwerpen kwam met regelmaat terug in de discussie. Veel aandacht was er voor het harmoniseren van data, de noodzaak van externe validatie, het begrijpelijk maken van de technieken voor nucleair geneeskundigen, het verzamelen en hanteren van 'big data' en de manier waarop het uiteindelijk geïmplementeerd kan worden, inclusief de wettelijke kaders en verantwoordelijkheden. Binnen de fysica-track kwamen meerdere aspecten op het gebied van data aan de orde, zoals datasimulatie, acquisitie en management, maar ook processing en analyse (worden de ruwe beelden gebruikt voor AI input of toch een specifieke reconstructie?). Ook leek AI een mogelijke rol te kunnen spelen ten aanzien van

dosimetrie bij pretherapiescans en contourdetectie voor behandeling met radiotherapie of chirurgie.

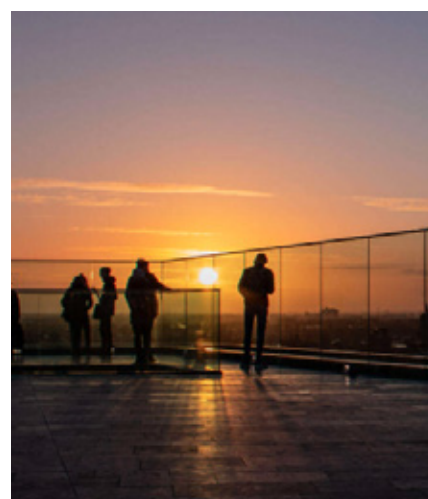
Opvallend was dat de potentiële toepassingen van AI binnen de nucleaire geneeskunde op een breed terrein lijken te liggen. Zo werden er topics gepresenteerd op gebied van het brein (o.a. patroonanalyse), het hart (multimodality imaging, personalised medicine), oncologie (kwantificatie van diffuse ziektelast, radiomics, uitkomstpredictie van lymfomen) en infectie/inflammatie (o.a. segmentatie bij grote vaten vasculitis/aortitis). Ook was er veel input vanuit de industrie, onder meer vanuit Siemens, Icon, Biomech, Hermes en Xeos.

Evaluatie: het congres was goed georganiseerd en goed getimed. Naast het inhoudelijke aspect was zeker ook de aandacht voor AI binnen de nucleaire geneeskunde van groot belang, en daarbij met name ook het samenbrengen van inhoudsdeskundigen, beeldvormers en de industrie. De state-of-the-art sprekers voor de lezingen waren over het algemeen bekende specialisten binnen het aandachtsgebied.

Conclusie: met het AINM symposium is de organisatie er goed in geslaagd een gefocust en toegankelijk congres te organiseren. Ook volgend jaar zal er in Groningen een symposium worden georganiseerd, van 19 tot 21 september, met als thema: Total Body PET. ♦



Lezingen werden verzorgd in twee parallelle tracks (kliniek en fysica).



Op het dak van het Groninger Forum konden congresbezoekers genieten van een drankje en het uitzicht. Hoewel men in Groningen nog altijd wisselend aankijkt tegen het opvallende uiterlijk van dit gebouw, is men het er unaniem over eens dat het uitzicht vanaf hier zeer fraai is.

Appropriateness of pre-treatment [^{18}F]FDG PET/CT in women with advanced ovarian cancer

L.J.P. Molenaar

Medical student at Leiden University

Supervisors:

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

R.A. Valdés Olmos, MD, PhD

Leids Universitair Medical Centre

Abstract

Ovarian cancer is a leading cause of death among women and one of the ten most deadliest malignancies. Current imaging modalities remain insufficient for making optimal treatment decisions, leading to unnecessary surgeries in patients with unresectable tumours. [^{18}F]FDG PET/CT is viewed as a promising imaging modality for detecting non-resectable tumours in ovarian carcinoma. Therefore, this Critical Appraisal of a Topic (CAT) investigates the appropriateness of [^{18}F]FDG PET/CT for pre-treatment assessment in women with advanced ovarian cancer. A literature search was conducted on PubMed, focusing on studies that utilized [^{18}F]FDG PET/CT as a pre-treatment imaging modality in advanced ovarian cancer. The reviewed studies suggest that [^{18}F]FDG PET/CT offers favourable properties in detecting unresectable tumour spread. Mallet et al. and Feng et al. reported sensitivities between 72% and 82%, and specificities between 57% and 85%. While some studies demonstrated the

potential of [^{18}F]FDG PET/CT to adjust treatment strategies or upstage disease, discrepancies in study sizes, methodologies, and PET/CT scanner models were evident. Notably, specific anatomical areas such as the small bowel presented challenges in accurate tumour detection. Despite promising indications, the reviewed studies' limitations prevent a definitive conclusion on the modality's appropriateness. For future research, it is recommended to prioritize larger, more focused studies that emphasize the surgical resectability of metastases and explore alternative tracers. Preliminary evidence suggests potential benefits of [^{18}F]FDG PET/CT in the pre-treatment imaging of advanced ovarian cancer. However, more robust research is needed to conclusively determine its appropriateness, keeping in line with evolving treatment perspectives and technological advancements.

Introduction

Ovarian cancer is a leading cause of death among women. The disease is responsible for more deaths than any other gynaecological malignancy, with 220,000 new diagnoses and around 160,000 cancer-related deaths recorded worldwide (1). A significant cause of the high mortality rates of ovarian cancer is that many patients are diagnosed in advanced stages (III/IV) with a spread to the peritoneal

cavity, leading to a poor prognosis (2). Contributing factors are an absence of distinguishing symptoms and lack of a routine screening test (3,4). Additionally, restricted optimal treatment exists at advanced stages. Together, this leads to 70% of the patients having a five-year survival rate of less than 30% (1).

After diagnosis, the standard treatment of ovarian cancers involves a combination of cytoreductive surgery (CRS) and chemotherapy, with the treatment order being determined by the tumour's resectability. When complete tumour resection is unlikely, neoadjuvant chemotherapy (NACT) is often preferred. Hence, knowledge of the localization and resectability is crucial for the patient to benefit sufficiently from the chemotherapy and to not be exposed to unnecessary surgical risks (5,6). Consequently, a CT scan is often first conducted to visualize the tumour's location. If there remains any uncertainty of the resectability a laparotomy or laparoscopy is performed.

However, there are several limitations to these current diagnostic tools. Firstly, the accuracy of CT and laparoscopy is constrained; CT cannot reliably detect mesenteric, peritoneal, or bowel surface tumour implants, and laparoscopy cannot optimally assess the small bowel and hepatoduodenal ligament (7,8). These are critical areas specifically associated with poor resection because they are challenging to access during surgery (9,10). Secondly, laparotomy remains an invasive procedure, even though it is the most reliable diagnostic tool for tumour localization in the abdomen

and pelvis. With these difficulties in mind, the question has been raised if there is another imaging modality that is less invasive and has higher accuracy. This question brings [^{18}F]FDG PET/CT into the picture. It visualizes metabolic abnormalities before morphological alterations occur, and research suggests [^{18}F]FDG PET/CT might be a useful diagnostic tool for ovarian carcinoma (11). Therefore, the clinical question that arises is: Is pre-treatment [^{18}F]FDG PET/CT an appropriate imaging modality to detect unresectable tumour spread in a patient suspected of advanced epithelial ovarian cancer?

Methods

A literature search was conducted using PubMed. The search strategy, outlined in the appendix, contained three components: "Fluorodeoxyglucose," "PET/CT," and "Ovarian cancer." To refine the search results, Mesh terms and [ti] / [tiab] were used, and a 10-year filter was applied, which yielded 201 results. Most of the results were in the category "initial staging". This critical

assessment and the clinical research question are based on these findings.

For the selection of the best articles to critically evaluate, the inclusion criteria were; employing a recent scanner dated 2011 onwards, the use of a combined PET and CT scanner model, and a study population of at least forty participants. One exception was made for the inclusion of the article of Mallet et al. Because of the relatively large study population, this article is included despite the absence of information about the release date of the scanners.

As a result, the following four articles were included in the critical evaluation of this CAT:

1. Mallet E, Angeles MA, Cabarro B, Chardin D, Viau P, Frigenza M. Performance of Multiparametric Functional Imaging to Assess Peritoneal Tumor Burden in Ovarian Cancer. *Clin Nucl Med*. 2021;46:797-806
2. Feng Z, Liu S, Ju X, Chen X, Li R, Bi R, Wu X. Diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT scan for peritoneal

metastases in advanced ovarian cancer. *Quant Imaging Med Surg*. 2021;11:3392-98

3. Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131:389-94
4. Mikkelsen MS, Petersen LK, Blaakaer J, Marinovskij E, Rosenkilde M, Andersen G. Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47:2134-41

These studies were evaluated using the JAMA guidelines (12). Besides the JAMA criteria, four extra criteria were taken into account. These include the study population size, the PET/CT scanner used, the evaluated critical anatomical areas, and additional

Appropriateness Category Name	Appropriateness Rating	Appropriateness Category Definition
Usually Appropriate	7, 8, or 9	The imaging procedure or treatment is indicated in the specified clinical scenarios at a favourable risk-benefit ratio for patients
May Be Appropriate	4, 5, or 6	The imaging procedure or treatment may be indicated in the specified clinical scenarios as an alternative to imaging procedures or treatments with a more favourable risk-benefit ratio, or the risk-benefit ratio for patients is equivocal
May Be Appropriate (Disagreement)	5	The individual ratings are too dispersed from the panel median. The different label provides transparency regarding the panel's recommendation "May be appropriate" is the rating category and a rating of 5 is assigned
Usually Not Appropriate	1,2, or 3	The imaging procedure or treatment is unlikely to be indicated in the specified clinical scenarios, or the risk-benefit ratio for patients is likely to be unfavourable

Figure 1. Appropriateness category names and definitions according to the American College of Radiology (17).

limitations. The critical areas considered for this research are the mesentery, diaphragm, peritoneum, omentum, porta hepatis, and small bowel, where research has shown that tumour invasion is paired with low chances of complete resectability (9,10,13-16). Furthermore, the description of the "Appropriate Use Criteria," provided by the Journal of the American College of Radiology and as presented in figure 1, was used to answer the clinical question (17).

Critical evaluation

Mallet E, Angeles MA, Cabarrou B, Chardin D, Viau P, Frigenza M, et al. *Performance of Multiparametric Functional Imaging to Assess Peritoneal Tumor Burden in Ovarian Cancer. Clin Nucl Med.* 2021;46:797-806

The aim of the study of Mallet et al. was to compare the clinical application of pre-treatment [^{18}F]FDG/CT with staging laparoscopy in patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis (18). Compared to the other articles included in this CAT, with 84 participants, the study population of the study from Mallet et al. was relatively large and representable for a clinical setting. The main weakness of this study is the use of different generations of PET/CT scanners over time and the absence of the specifications of these different scanners. Considering the substantial time frame of the study, it is unlikely that only scanners with the same performance were used. Consequently, the average accuracy may be lower than in a current situation. However, unlike every other included study, Mallet et al. mentioned the Peritoneal Cancer Index (PCI) per region in the result section, and they also focused on extra-abdominal metastases, which can be crucial in determining the operability of a patient. Further details of this research are presented in table 1. Altogether this article has high validity. Nevertheless, the possibility of underestimating the accuracy of modern PET/CT scanners,

should be considered when analyzing the results.

Feng Z, Liu S, Ju X, Chen X, Li R, Bi R, Wu X. *Diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT scan for peritoneal metastases in advanced ovarian cancer. Quant Imaging Med Surg.* 2021;11:3392-98

The aim of the second study included in this evaluation, conducted by Feng et al, was to evaluate the diagnostic accuracy of [^{18}F]FDG PET/CT to determine the Eisenkop score and PCI in correlation with surgical findings in patients with advanced ovarian cancer (19). One of the significant strengths of this study was the independent performance of a laparotomy as a reference test on all patients, providing the current most optimal indication of tumour localization possible. Also, their use of only one new generation [^{18}F]FDG PET/CT scanner strengthens the validity of the study. On the other hand, the limitations of this study consist of the small study population ($n = 43$) and the exclusion of patients with non-resectable disease at the start of the study. Therefore, a high prevalence of resectable tumours existed in the study population. However, together with the other characteristics of the study, as presented in table 1, the strengths outweigh the limitations, and the validity of this article is acceptable.

Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. *A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol.* 2013;131:389-94

The following study, conducted by Hynninen et al. aimed to compare [^{18}F]FDG PET/CT and contrast-enhanced CT in detecting and disseminating abdominal cancer to prevent successful primary debulking surgery (20). For this purpose, this study also took into account the spread of extra-abdominal diseases. As a reference standard, a

systematic laparoscopic or laparotomic exploration of the abdominal cavity was conducted. Thus, not every patient underwent the same reference procedure. A second limitation of this study is the potential bias introduced by the surgeons' awareness of the results from preoperative PET/CT and CT imaging studies. Another weakness is the Discovery STE or VCT, General Electric Medical Systems PET/CT scanner that was used for the data collection. This is a relatively old model. Finally, the main limitation was the small study population ($n = 41$), which also did not exclusively include patients with cancer of ovarian origin. Due to these limitations, the validity of this study must be questioned. Especially, the presented values of the test properties of [^{18}F]FDG PET/CT for the detection of ovarian cancer are unreliable in this article.

Mikkelsen MS, Petersen LK, Blaakaer J, Marinovskij E, Rosenkilde M, Andersen G. *Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. Eur J Surg Oncol.* 2021;47:2134-2141

Mikkelsen et al. conducted a study with the primary objective of comparing the effectiveness of preoperative diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI), contrast-enhanced CT, and [^{18}F]FDG PET/CT in assessing PCI in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer (21). This study included a relatively smaller group ($n = 50$) of participants, of which a large proportion (44%) of participants with a tumour of non-ovaria origin. In addition, the results of the patients with non-resectable diseases were excluded, so a selection bias exists. Furthermore, the presentation of the study's results is limited, because the PCI is solely mentioned as a total score, rather than with an overview per region. Altogether, the results of the study from Mikkelsen et al. cannot

Table 1. Evidence table with a summary about the validity of the evaluated articles.

	Mallet et al.	Feng et al.	Hynninen et al.	Mikkelsen et al.
population size	84	43*	41*	50*
PET/CT scanner	unknown*	Siemens Biograph 16HR PET/CT	Discovery STE or VCT, General Electric Medical Systems FDG-PET/CT*	64-slice General Electric Discovery 690 FDG PET/CT
timeframe	2011 - 2019*	2015 - 2018	2009 - 2012*	2015 - 2019
reference standard	laparoscopy, PCI per region	laparotomy, PCI and Eisenkop	laparoscopy or laparotomy, unique scoring**	laparoscopy or laparotomy, total PCI
diagnostic stadium	stage IIIC-IV extra-abdominal spread (CT)	stage III-IV CRS eligible (CT, surgery)	stage I-IV 6/41 non-ovarian*	stage III-IV CRS eligible (PET/CT, surgery) 22/50 non-ovarian*
independent scoring	yes	yes	no***	yes
results omitted	yes (reference unclear)	no	no	yes (not CRS eligible)
every critical area evaluated	yes	yes	yes	yes
additions	+ extra abdominal spread		+ extra abdominal spread + histological confirmation	+ histological confirmation
validity	++	+	+/-	+/-
side notes	possibly lower accuracy than with modern scanners	high prevalence of patients with resectable disease	low validity for values of test properties	no insight to localization dependent accuracy

*Lowers the validity

**Scoring of 22 abdominal and 18 extra-abdominal sites

***Scans interpreted blinded to surgical findings, not vice versa

be used to provide valid insight into the localization-dependent accuracy and the post-test probability of the presence of non-resectable disease.

To consolidate all the information about the validity of the articles, a summary of the observations is presented in table 1.

Summary of results

Based on the validity of the studies, more weight must be given to the

results of the first two articles by Mallet et al. and Feng et al. The primary focus of the articles under review is the accuracy of pre-treatment [¹⁸F] FDG PET/CT in predicting peritoneal tumour spread in advanced ovarian cancer. The primary outcomes assessed were the sensitivity, specificity, and overall accuracy of pre-treatment [¹⁸F] FDG PET/CT. To begin with, Mallet et al. found that the accuracy of [¹⁸F]FDG PET/CT metabolic parameters (71.4%)

is suitable for predicting peritoneal tumour spread. The study by Feng et al. showed comparable results, with an accuracy of 78.5% for PCI. The studies of Hynninen et al. and Mikkelsen et al. showed no significant difference ($p > 0.05$) with the accuracy of CT and DW/MRI. Furthermore, the demonstrated sensitivities in the studies of Mallet et al. and Feng et al. are respectively 82.9% and 72.7%, and the specificities 57.0% and 84.0%. The small bowel is

the region with the lowest measured sensitivity (38.9% - 60.0%), whereas the central abdomen, pelvis, and left upper region were the locations with the highest sensitivity (79.1% - 100%). In addition, in the study of Mikkelsen et al., [¹⁸F]FDG PET/CT showed the best sensitivity for detection of tumour involving the critical organs compared to CT and DW-MRI (Se: 85%). In the study of Hynninen et al., in five evaluated critical areas; the diaphragm, omentum, bowel mesentery, serosae of the colon, and serosae of the sigmoid, a significant difference in sensitivity was demonstrated ($p < 0.05$) compared to CT. Based on the study results, the likelihood ratios (LR) and positive-

and negative predictive values (PPV and NPV) were also calculated and presented in table 2. The studies also reported several important secondary outcomes. The study conducted by Mallet et al. demonstrated the upstaging of 35 patients from stage IIIC to IV (41.6%) after [¹⁸F]FDG PET/CT and there were treatment adjustments made in 30 patients (35.7%). Moreover, 7 out of 41 patients were upstaged in the study of Hynninen et al. This study also showed more extra-abdominal spread after [¹⁸F]FDG PET/CT ($n = 32/41$) compared to CT ($n = 27/41$). In cases where extra-abdominal spread was already identified with CT, PET/CT often revealed additional spread

(26/27). A more detailed presentation of the results is shown in the table below.

Commentary

If an [¹⁸F]FDG PET/CT is implemented in a clinical setting, the primary purpose of the results is treatment allocation by considering if the tumour spread is operable or inoperable. However, research has demonstrated little constructive evidence to support advocating one treatment over the other, judging by the patient survivability alone (10,22). Based on this information, the main asset of the ability to carefully select patients with unresectable tumour spread

Table 2. Comparison of results

	Mallet et al.	Feng et al.	Hynninen et al.	Mikkelsen et al.
validity	++	+	+/-	+/-
scoring system	PCI	PCI, Eisenkop	Unique system*	PCI
accuracy (%)	71.4	78.5, 85.1	64 $p > 0.05^{**}$	$p > 0.05^{***}$
sensitivity (%)	82.9	72.7, 84.2	51 $p < 0.05^{****}$	85 (critical areas)
specificity (%)	57.0	84.9, 87.0	89	
PPV (%)	71.2	83.5, 86.6	90	
NPV (%)	72.1	74.7, 83.0	48	
LR+	1.9	4.8, 6.5	4.8	
LR -	0.30	0.32, 0.20	0.55	
secondary outcomes	35/84 upstaged 30/84 treatment adjustments		7/41 upstaged 26/27 PET/CT detected additional spread after CT	PET/CT highest sensitivity in critical organs

*Scoring system of 22 abdominal and 18 extra-abdominal sites

**PET/CT v.s. CT

***PET/CT v.s. CT v.s. DW-MRI

****in critical areas: the diaphragm, omentum, bowel mesentery, serosae of the colon, and serosae of the sigmoid

is keeping the number of surgical complications as low as possible. Also, there are almost no disadvantages for wrongly postponing the debulking surgery because of the false positive detection of inoperable carcinomatosis (23,24). Taking this into account, false negative test results of patients that will undergo CRS despite the presence of inoperable masses do more harm than false-positive results of patients that have operable masses but receive chemotherapy prior to surgery instead of afterwards. This aims for a higher sensitivity than specificity, which comes with high rates of false positives but is relatively good for not overlooking possible metastases. The results of Mallet et al. and Feng et al., with a demonstrated sensitivity of 72% - 82% and a specificity of 57% - 85% are in line with this aim. Adding up to this, the number of patients that received treatment adjustments or were upstaged in the studies after [¹⁸F]FDG PET/CT, and the comparison in sensitivity of tumour detection in the critical areas, this imaging modality has potentially additional value to CT in detecting inoperable carcinomatosis.

Besides the test properties, two other aspects that need to be considered for determining the appropriateness of [¹⁸F]FDG PET/CT, are the possible harmful effects and the costs of the scan compared to the other diagnostic modalities. Where surgical exploration by laparotomy or laparoscopy poses a risk of complications, CT and PET/CT are risk-free, only the radiation exposure must be considered (25). However, with the current high sensitivity technology, the radiation dosage is limited. Furthermore, there are substantial differences in costs between imaging and surgery, with surgery being the more expensive option. However, the costs of this expensive exploratory surgery can be saved if the imaging modality provides accurate insight in the inoperability of the tumour.

Conclusion

Based on the four evaluated studies, indications are present which support the possible appropriateness of implementing [¹⁸F]FDG PET/CT as a pre-treatment imaging modality to detect unresectable tumour spread in patients suspected of advanced epithelial ovarian cancer. The studies show test properties favourable for preventing overlooking inoperable peritoneal and extra-peritoneal carcinomatosis in these patients, which can forestall an expensive exploratory surgery with a risk of complications. Also, it can be suggested that this quality is of additional value for the staging of advanced disease compared to a contrast-enhanced CT scan because of the presented higher sensitivity in the critical and extra-abdominal areas.

Discussion

Despite finding an adequate number of references on the initial staging of ovarian carcinoma using [¹⁸F]FDG PET/CT, there appears to be a scarcity of studies in this area with large study populations. Due to this shortage, the data from this critical appraisal provide insufficient evidence for determining the appropriateness of pre-treatment [¹⁸F]FDG PET/CT, and firm conclusions cannot be drawn. Interestingly, the overview of appropriateness criteria by the American College of Radiology (ACR) in 2018 yielded similar results (17). The ACR reached the same conclusion regarding the suitability of [¹⁸F]FDG PET/CT for staging in patients with advanced disease. They also noted a lack of available evidence and presented the same values for sensitivity.

Apart from the size of the studies, there are also other limiting factors in this research that could be taken into account in future research. Two other possible explanations for the heterogeneity between the studies in this critical evaluation are the variation between laparotomy and laparoscopy

as a reference test, and the absence of histological evaluation in the studies. Both can have influenced the observed test characteristics. Performing a laparotomy can result in higher sensitivity and specificity compared to laparoscopy according to research by Han et al. They also found that the absence of histological confirmation can lead to more false-positive results (26).

What further stood out about the studies was that all four primarily focused on the accuracy of detecting metastases in general, without assessing the resectability of these metastases. However, multiple sources indicate that the presence of tumour masses in specific locations is more crucial for making appropriate treatment decisions than the total number of masses (8,27,28). Therefore, future research should investigate the accuracy of [¹⁸F]FDG PET/CT in making the correct treatment choices by focusing more on the potential surgical resectability of metastases. The development of a new scoring method might be helpful for this.

Finally, there are two other aspects important for future research. First, the controversy regarding the effects of therapy choices on patient outcomes. Some studies indicate that the sequence of chemotherapy and surgery does not impact survival rates (29-31). If determining the resectability of the metastases does not impact patient outcomes, assessing the imaging accuracy for this purpose would not offer any benefit. Hence, further research on the effectiveness of treatment options is of utmost importance. Second, the limitations of [¹⁸F]FDG PET/CT in the diagnostic stage of ovarian cancer should not be overlooked. As demonstrated by the results of the studies in this critical appraisal, there are specific anatomical areas in the abdomen where accuracy with the [¹⁸F]FDG tracer remains very low, such as the small bowel. This

might be attributed to physiological metabolic activities, which are unavoidable. This considering, it could be beneficial to further research tracer alternatives, such as [^{68}Ga]Ga-FAPI, which have demonstrated enhanced image contrast and improved tumour delineation in ovarian cancer patients, as evidenced by studies conducted by Xi et al. and Chen et al.(32,33). This critical appraisal highlights the need for more focused and qualitative research in the field of PET/CT imaging for ovarian cancer, a prevalent and serious condition. The emergence of PET/CT technology offers promising avenues for diagnosing these patients, and as indicated in this review, [^{18}F] FDG already makes a significant contribution. Moving forward, it will be crucial to keep an eye on the development of new tracers and closely follow the evolution of treatment perspectives. This will ensure that the radiological approach remains aligned with the latest advancements, benefiting patients in the long run.

Acknowledgements

I would like to express my deepest gratitude to my supervisor, prof. dr. Lioe-Fee de Geus-Oei, for the guidance and support throughout the writing of my Critical Appraisal of a Topic (CAT). I am also immensely thankful to dr. Renato Valdés Olmos for his assistance in the preparation and publication of this CAT. Their expertise and insights have been crucial to the completion of this work. ♦

References

- Wang X, Yang L, Wang Y. Meta-analysis of the diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in the recurrence of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2022;12. PMID: 36419900
- O'Shea AS. Clinical Staging of Ovarian Cancer. *Methods Mol Biol*. 2022;2424:3-10
- Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:36-42
- Lowry KP, Lee SI. Imaging and Screening of Ovarian Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017;55:1251-9
- Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;371:37-73
- Sahdev A. CT in ovarian cancer staging: how to review and report with emphasis on abdominal and pelvic disease for surgical planning. *Cancer Imaging*. 2016;16:19
- Castellani F, Nganga EC, Dumas L, Banerjee S, Rockall AG. Imaging in the pre-operative staging of ovarian cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44:685-96
- Rosendahl M, Harter P, Bjørn SF, Høgdall C. Specific Regions, Rather than the Entire Peritoneal Carcinosis Index, are Predictive of Complete Resection and Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:316-22
- Lee EYP, An H, Tse KY, Khong PL. Molecular Imaging of Peritoneal Carcinomatosis in Ovarian Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215:305-12
- Stoeckle E, Boubli B, Floquet A, Brouste V, Sire M, Croce S, et al. Optimal timing of interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: yet to be defined? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159:407-12
- Agrawal A, Rangarajan V. Appropriateness criteria of FDG PET/CT in oncology. *Indian J Radiol Imaging*. 2015;25:88-101
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271:703-7
- Risum S, Høgdall C, Loft A, Berthelsen AK, Høgdall E, Nedergaard L, et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography--a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2008;108:265-70
- Gómez-Hidalgo NR, Martínez-Cannon BA, Nick AM, Lu KH, Sood AK, Coleman RL, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol*. 2015;137:553-8
- Axtell AE, Lee MH, Bristow RE, Dowdy SC, Cliby WA, Raman S, et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:384-9
- Dowdy SC, Mullany SA, Brandt KR, Huppert BJ, Cliby WA. The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004;101:346-52
- Expert Panel on Women's Imaging; Kang SK, Reinhold C, Atri M, Benson CB, Bhosale PR, et al. ACR Appropriateness Criteria® Staging and Follow-Up of Ovarian Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2018;15:S198-207
- Mallet E, Angeles MA, Cabarro B, Chardin D, Viau P, Frigenza M, et al. Performance of Multiparametric Functional Imaging to Assess Peritoneal Tumor Burden in Ovarian Cancer. *Clin Nucl Med*. 2021;46:797-806
- Feng Z, Liu S, Ju X, Chen X, Li R, Bi R, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT scan for peritoneal metastases

- in advanced ovarian cancer. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11:3392-8
20. Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, et al. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131:389-94
 21. Mikkelsen MS, Petersen LK, Blaakaer J, Marinovskij E, Rosenkilde M, Andersen G, et al. Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:2134-41
 22. Weaver DT, Raphael TJ, Melamed A, Rauh-Hain JA, Schorge JO, Knudsen AB, et al. Modeling treatment outcomes for patients with advanced ovarian cancer: Projected benefits of a test to optimize treatment selection. *Gynecologic Oncology.* 2018;149:256-62
 23. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021. PMID: 34328210
 24. Mishra A, Ray MD, Deo S, Gaur MK, Pramanik R, Mathur S, et al. 337 Upfront CRS versus NACT followed by CRS in advanced EOC in Indian patients - an analytical retrospective study. *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2021;31:228
 25. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011;15:1-192
 26. Han S, Woo S, Suh CH, Lee JJ. Performance of pre-treatment 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for detecting metastasis in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol.* 2018;29:98-111
 27. Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2729-37
 28. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:11-9
 29. Lim MC, Yoo HJ, Song YJ, Seo SS, Kang S, Kim SH, et al. Survival outcomes after extensive cytoreductive surgery and selective neoadjuvant chemotherapy according to institutional criteria in bulky stage IIIC and IV epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28:48-58
 30. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30:1657-64
 31. Seoud M, Housheimi AE, Jaafar I, Hamed K, Jamali F, Abdallah R, et al. EP977 Impact of timing of cytoreductive surgery (CRS) on epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal carcinomatosis (PPC), and fallopian tube cancer (FTC) at american university of beirut medical center (AUBMC). *International Journal of Gynecologic Cancer.* 2019;29:518
 32. Xi Y, Sun L, Che X, Huang X, Liu H, Wang Q, et al. A comparative study of [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/MR and [18F]FDG PET/CT in the diagnostic accuracy and resectability prediction of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:2885-98
 33. Chen J, Xu K, Li C, Tian Y, Li L, Wen B, et al. [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of epithelial ovarian cancer: comparison with [18F]F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50:4064-76

Appendix

Search strategy

("Fluorodeoxyglucose F18"[mesh] OR "Fluorodeoxyglucose F18"[ti] OR "[18F]Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "tiab"[ti] OR "18FDG"[ti] OR "18F-FDG"[ti] OR "18 F-FDG"[ti] OR "Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "F18, Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "F 18,Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "Fluorodeoxyglucose F 18"[ti] OR "Fluorodeoxyglucose F18"[ti] OR "Fluorodeoxyglucose, 18F"[ti] OR "Fludeoxyglucose F 18"[ti] OR "F 18, Fludeoxyglucose"[ti] OR "18F-Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "18F Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "F18-Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "F18 Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "[18F] Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "[18F]-Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "Fluorine 18 Fluorodeoxyglucose"[ti] OR "Fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose"[ti] OR "2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose"[ti] OR "2 Fluoro 2 deoxy D glucose"[ti] OR "2-Fluoro-2-deoxyglucose"[ti] OR "2 Fluoro 2 deoxyglucose"[ti] OR "[18F]-2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose"[ti] OR "[18F]2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose"[ti] OR "[18F] 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose"[ti] OR "[18F]-2-Fluoro-2-deoxyglucose"[ti] OR "[18F]2-Fluoro-2-

deoxyglucose"[ti] OR "[18F] 2-Fluoro-2-deoxyglucose"[ti] OR "[18F] 2 Fluoro 2 deoxyglucose"[ti] OR "[18F] 2 Fluoro 2 deoxy D glucose"[ti] OR "2-Deoxy-2-[18F]fluoroglucose"[ti]) AND

("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[mesh] OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[ti] OR "PET/CT"[tiab] OR "PET / CT"[tiab] OR "Positron Emission Tomography / Computerized Tomography"[ti] OR "Positron-Emission Tomography / Computerized Tomography"[ti] OR "Positron-Emission Tomography / Computerized-Tomography"[ti] OR "Positron-Emmission-Tomography /

Computerized Tomography"[ti] OR "Positron-Emmission-Tomography / Computerized-Tomography"[tw] OR (("Positron Emission Tomography"[ti] OR "Positron-Emission Tomography"[ti] OR "Positron-Emission-Tomography"[ti] OR "PET"[tiab]) AND ("Computerized Tomography"[ti] OR "Computerized-Tomography"[ti] OR "CT"[tiab])))) AND

("Ovarian Neoplasms"[mesh] OR "Ovarian Neoplasms"[ti] OR "Ovarian Neoplasm"[ti] OR "Ovarian Neoplasia"[ti] OR "Ovarian Cancers"[ti] OR "Ovarian Cancer"[ti] OR "Ovarian Carcinomas"[ti] OR "Ovarian Carcinoma"[ti] OR "Ovary

adenocarcinomas"[ti] OR "Ovary Adenocarcinoma"[ti] OR "Ovarian Tumors"[ti] OR "Ovarian Tumor"[ti] OR "Ovarian Tumours"[ti] OR "Ovarian Tumour"[ti] OR "Ovarian Maligancy"[ti] OR "Ovary Malignancy"[ti] OR "Ovarian Malignancies"[ti] OR "Ovary Malignancies"[ti] OR ("Ovarian"[ti] OR "Ovary"[ti] OR "Ovaries"[ti]) AND ("Neoplasms"[ti] OR "Neoplasm"[ti] OR "Neoplasia"[ti] OR "Cancers"[ti] OR "Cancer"[ti] OR "Carcinomas"[ti] OR "Carcinoma"[ti] OR "Adenocarcinomas"[ti] OR "Adennocarcinoma"[ti] OR "Tumors"[ti] OR "Tumor"[ti] OR "Tumours"[ti] OR "Tumour"[ti] OR "Malignancy"[ti] OR "Malignancies"[ti]))

Buenos Aires, November 15-18, 2023

XXIX Congress of the Latin American Association of Societies of Biology and Nuclear Medicine (ALASBIMN)

R.A. Valdés Olmos, MD, PhD
Leiden University Medical Centre

The XXIX Congress of the Latin American Association of Societies of Biology and Nuclear Medicine (ALASBIMN) was celebrated in Buenos Aires between 15 and 18 November 2023. With more than one thousand participants coming from 13 Latin-American countries, 7 European countries, South Africa and United States, the congress was considered a complete success.

The ALASBIMN congress was effectuated simultaneously with the XXIII Argentinian congress of Nuclear Medicine, becoming the first physical congress after the pandemic.

The event started on Wednesday 15 with various pre-congress meetings on Neuroendocrine Tumours, Prostate Cancer Therapy, Alfa Therapies, Thyroid Therapies and New Therapeutic Possibilities.

More than 45 sessions, mostly parallel, were further held in four different rooms of the Convention Center of the Hotel Hilton of Puerto Madero, a waterfront area of the city remodelled in the first decades of this century. Numerous sessions among others on Neuroimaging, Radiopharmacy, Therapy Response Evaluation, Oncology, Paediatric Oncology, Cardiology, Physics and Teragnostics were effectuated. On 16 November four sessions for technologists were included in the programme. The same day a special plenary session discussed the Future of Molecular Imaging with presentations of Stefano Fanti (The transformation of nuclear medicine: how to navigate the changes. European experience)

and Rudi Dierckx (Lessons learnt from the teaching programme of nuclear medicine in the Netherlands). Recently, an agreement was signed by the EANM and ALASBIMN for cooperation in all areas of nuclear medicine.

The congress was not only well-organised, but was also characterised by a high degree of participation and interaction in an atmosphere of continuous comradeship. This was also my experience in the two sessions of interventional radioguided surgery where I participated.

The social programme of the congress consisted of a welcome party following the official inauguration of the congress the first day, and a social diner at Madero Tango, a location in the same area of Puerto Madero, the penultimate day.

ALASBIMN was founded in 1964 and its first congress took place in Lima, Peru, in 1966. The last congresses of ALASBIMN have been effectuated in Santiago of Chile (2017), Lima (2019) and this year in Buenos Aires. The next congress will be held in 2025 in Cancún, México. ♦

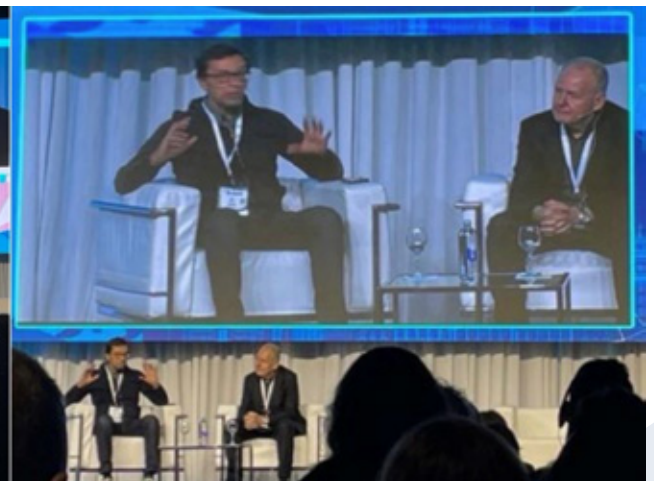


Congress venue of ALASBIMN 2023 in the Convention Center of Hotel Hilton of Buenos Aires.



Members of the Organising Committee of ALASBIMN 2023. From left to right: María Bastianello, Ricardo Castro, Fernando Faccio, Sonia Traverso, Raúl Cabrejas and Irene Arma.

Break during one of the congress days of ALASBIMN 2023.



Presentation of Stefano Fanti (on the left) and subsequent round table discussion together with Rudi Dierckx (on the right) during one of the plenary sessions of ALASBIMN 2023.



Speakers of the sessions on Interventional Radioguided Surgery.

PI Medical introduceert Apron Checking Service



Loodschortcontroles op locatie met FlowD scanner

10%
korting

Met het mobiele FlowD 8020 scansysteem introduceert PI Medical de mogelijkheid om loodschortcontroles op locatie uit te voeren. Dankzij de FlowD kunnen wij in korte tijd op meerdere locaties in een ziekenhuis scans uitvoeren en de uitslagen registreren en documenteren, waarmee de opdrachtgever compleet ontzorgd is.

Voor onze nieuwe Apron Checking Service is de FlowD uitermate geschikt. Het apparaat is opvouwbaar en past door de standaard deuropening. Daardoor kunnen wij hem meenemen en eenvoudig op locatie verplaatsen. Zo kunnen we dus op alle gewenste afdelingen loodschortcontroles uitvoeren.

De scans zijn zeer accuraat en de controles worden sneller uitgevoerd dan met andere gangbare systemen. Naast loodschorten kunnen met behulp van de FlowD ook kwaliteitscontroles worden uitgevoerd van schildklierkragen, handschoenen, loodflappen en andere beschermende kleding en materialen.

Bij afname van deze service ontvangt u
10% korting op onze loodschorten.

Alle artikelen worden getagd met een QR-code en in een database opgeslagen, zodat de resultaten overzichtelijk gedocumenteerd zijn.

Het is ook mogelijk om de dikte van loodschorten te bepalen met een FlowD scan; bij aanschaf van nieuwe schorten of als een loodschort geen labels meer heeft en het niet duidelijk meer is welke loodequivalentie het schort heeft.

Met behulp van de FlowD kunnen we de gebruikers van loodschorten dus volledig ontzorgen met de controles ervan. Het systeem is volledig afgeschermd en laat niet meer dan 1 $\mu\text{Sv/h}$ op 10 cm van het systeem aan röntgenstraling door. Het is dus veilig in gebruik, ongeacht waar het systeem op locatie wordt gepositioneerd.

PI Medical Diagnostic Equipment B.V.

Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands

† +31 (0)162 72 91 02 • e info@pi-medical.nl • i www.pi-medical.nl

 **PI medical**
Partners in Imaging

Moleculaire beeldvorming met PET scans bij de behandeling van patiënten met kanker



S.R. Verhoeff, MD, PhD

Mei 11, 2023

Radboud Universiteit Nijmegen

Promotors:

Prof. C.M.L. van Herpen, MD, PhD

Prof. M.M. van den Heuvel, MD, PhD

Prof. S. Heskamp, MD, PhD

Copromotor:

E.H.J.G. Aarntzen, MD, PhD

Tumorerheterogeniteit vormt een grote uitdaging in het behandelen van patiënten met kanker. Biomarkers die deze heterogeniteit van de individuele patiënt in beeld kunnen brengen zijn essentieel om vooral de effectiviteit van de behandeling te verbeteren en onnodige toxiciteit te voorkomen. Innovatieve PET technieken kunnen op niet-invasieve wijze de heterogeniteit binnen een tumor en binnen een patiënt vastleggen. Het doel van dit proefschrift was om de rol van PET met een experimentele tracer te onderzoeken bij de behandeling van patiënten

met respectievelijk gemetastaseerd heldercellig renaalcelcarcinoom (RCC), recidief/gemetastaseerd hoofd-halscarcinoom en vroeg stadium niet-kleincellig longcarcinoom.

Tumormetabolisme en carbonic anhydrase IX

Kenmerkend voor patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC is het sterk wisselend ziektebeloop. Een afwachtend beleid, ofwel 'watchful waiting' (WW), kan worden overwogen bij patiënten met een goede tot intermediaire prognose volgens de IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) criteria. Echter, ook deze selectie van patiënten met een goede of intermediaire prognose vormt een heterogene groep afgaande op het variabele ziektebeloop. Om deze reden is er behoefte aan het vooraf identificeren van patiënten met een meer indolent ziektebeloop. Patiënten met een indolent ziektebeloop komen vervolgens in aanmerking voor de WW strategie waarbij een expectatief beleid wordt gevoerd tot aan radiologische en/of klinische ziekteprogressie waar systemische behandeling geïndiceerd is.

In het verleden is er een prognostische waarde toegeschreven aan de [^{18}F]FDG-PET scan bij het gemetastaseerd RCC. Deze techniek heeft echter geen standaard plek in de work-up van patiënten met een nieuw gediagnosticeerd RCC. De rol van carbonic anhydrase IX (CAIX), een eiwit dat in 94% van de heldercellig RCC tot overexpressie wordt gebracht, werd niet-eenduidig geassocieerd met een ongunstige prognose. Deze CAIX-expressie kan worden gevisualiseerd middels een PET-scan met radioactief gelabeld girentuximab, een CAIX-

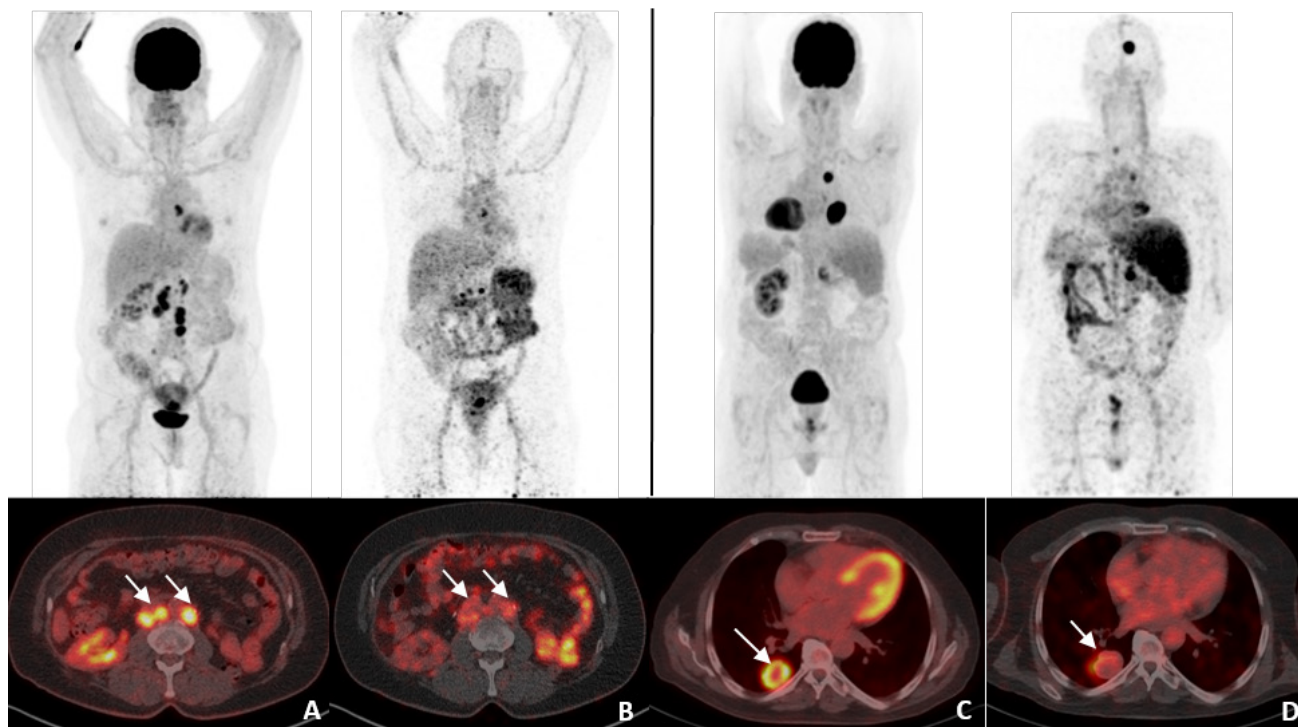
specifiek antilichaam.

In de *IMPACT-RCC studie* werd bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC en een voorspelde goede tot intermediaire prognose onderzocht of de toevoeging van zowel een [^{18}F]FDG-PET scan als [^{89}Zr]Zr-girentuximab PET-scan het natuurlijke ziektebeloop (= periode van WW) beter kon voorspellen dan een CT scan alleen.

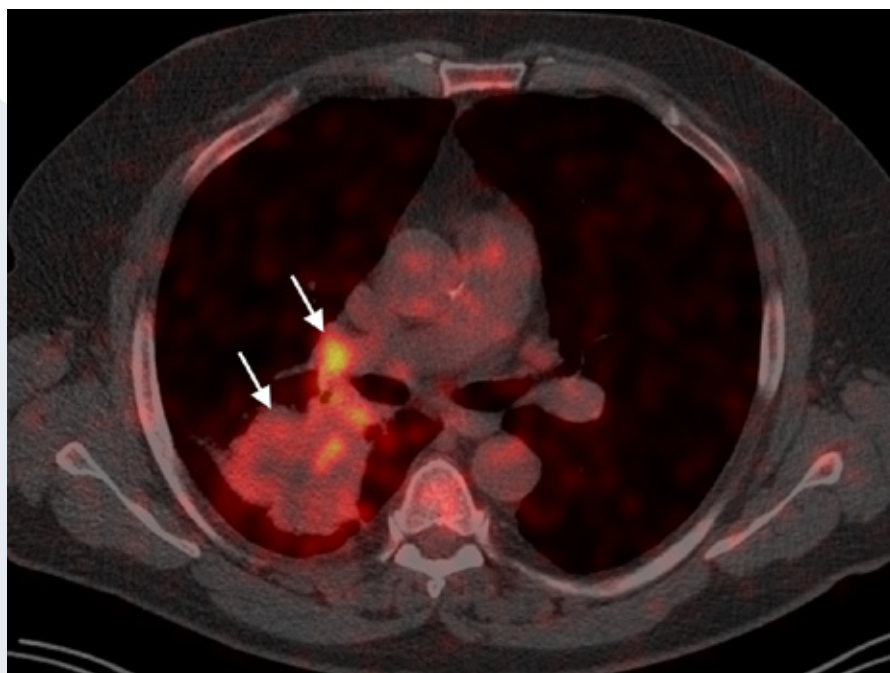
Van de in totaal veertig patiënten met een goede of intermediaire prognose, bleken vooral de patiënten met <2 IMDC risicofactoren en ≤2 betrokken organen (W&W criteria) een gunstige prognose te hebben. De FDG stapeling was onafhankelijk van de IMDC risicofactoren of betrokken organen geassocieerd met een langere periode van WW. Patiënten met een lage FDG stapeling ($\text{SUV}_{\text{max}} < 3$) of een negatieve [^{18}F]FDG-PET-scan, hadden een WW duur van minstens 12 maanden. De [^{89}Zr]Zr-girentuximab-PET-scan toonde weliswaar meer ossale en weke delen metastasen; er werd geen prognostische waarde aangetoond. Op basis van onze resultaten zouden wij bij deze patiënten met een goede prognose volgens de IMDC criteria een [^{18}F]FDG-PET-scan adviseren, ter ondersteuning voor de keuze van een periode van WW versus systemische behandeling volgens de huidige landelijke richtlijn.

PD-L1 PET imaging

De komst van immuun checkpoint inhibitors heeft bij een deel van de patiënten met uitgezaaide vorm van kanker tot indrukwekkend langdurende responsen geleid. Een goede patiëntselectie is echter noodzakelijk en dit blijkt in praktijk uitdagend. Op basis van de



Afbeeldingen van [^{18}F]FDG-PET/CT (links) en [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab PET/CT (rechts) in twee patiënten. In patient 1 zijn lymfekliermetastasen afgebeeld op de axiale secties van de [^{18}F]FDG-PET/CT (A) en [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab PET/CT (B). In patient 2 zijn longaesies afgebeeld op de transverse secties van de [^{18}F]FDG-PET/CT (C) en [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab PET/CT (D), respectievelijk.



Deze [^{89}Zr]Zr-DFO-avelumab PET/CT toont de stapeling van [^{89}Zr]Zr-DFO-girentuximab in een primaire longtumor. De tumor laat vooral randaankleuring zien, met tevens stapeling in de "tumor draining lymph node".

resultaten van de fase III studies die hebben geleid tot de registratie van immunotherapie bij diverse solide tumoren is de aanwezigheid van PD-L1 op tumorcellen of op zowel tumor- als immuuncellen momenteel een belangrijke biomarker voor respons. Deze methode heeft echter belangrijke nadelen zoals: 1) de beoordeling op één tumorbiopsie bij bekende intra-tumor heterogeniteit; 2) divers gebruikte antilichamen en scoringsalgoritmes en 3) inter-observer variabiliteit.

In potentie kan PD-L1 PET imaging met een radioactief gelabeld anti-PD-L1 antilichaam de PD-L1 expressie in het gehele lichaam visualiseren en de respons op therapie voorspellen. Dit hebben we onderzocht in twee klinische studies.

In de multicenter studie *PINCH* werden 37 patiënten met een recidief/gemetastaseerd hoofd-hals

carcinoom geïnccludeerd en allen behandeld met durvalumab (anti-PD-L1) 1500mg 1x per 4 weken. Voor de start van de therapie kregen alle patiënten een PD-L1 PET-scan na toediening van ^{89}Zr -gelabeld durvalumab. Bij de eerste veertien patiënten werd een dose-finding studie verricht met respectievelijk 2,10 en 50mg ongelabeld durvalumab. Met een dosering van 10mg durvalumab werden metastasen het best gevisualiseerd, waardoor deze dosering in de overige patiënten werd toegepast. De analyse van ^{89}Zr -DFO-durvalumab PET-scans met deze optimale dosis toonde geen correlatie tussen de stapeling van de tracer en de progressievrije overleving. In de *PINNACLE* studie werden volgens een vergelijkbaar design 22 patiënten met een vroeg stadium resectabel NSCLC geïnccludeerd. Deze patiënten ondergingen een PD-L1 PET-scan na toediening van ^{89}Zr -gelabeld avelumab (anti-PD-L1). Na een dose-finding studie werd ook hier de dosering van 10mg ongelabeld avelumab geselecteerd op basis van optimale visualisatie van de tumor. Patiënten kregen een neo-adjuvante behandeling met maximaal twee cycli avelumab waarna een (in

opzet) curatieve resectie volgde. Dit was de eerste keer dat PD-L1 PET-imaging in een neo-adjuvante setting werd onderzocht. In deze studie was de stapeling van ^{89}Zr -DFO-avelumab wél gecorreleerd aan de pathologische respons. Op basis van de gepubliceerde PD-L1 PET-imaging data zien we dat de resultaten variabel zijn in zowel correlatie tussen traceropname met PD-L1 expressie als tussen tracer-opname en respons op behandeling. We genereren veel data met deze studies, echter is een juiste interpretatie hiervan ingewikkeld door de complexiteit van het werkingsmechanisme en de verschillende antilichamen en studie designs. PD-L1 PET-imaging is een mooie techniek om niet-invasief de distributie van het antilichaam te visualiseren. Er zijn echter ook praktische uitdagingen, zoals de lange acquisitietijd, radioactieve straling (vooral zirkonium-89) en kosten. Nieuwe ontwikkelingen zoals radiotracers met kleinere eiwitten als minibodies en nanobodies kunnen de mogelijk de klinische toepasbaarheid vergroten. Naast PD-L1 worden momenteel ook andere factoren in micro-milieu van de tumor

(ook wel “tumor micro-environment”) gevisualiseerd zoals CD8+ T-cellen. Theoretisch kan de distributie van infiltrerende T-cellen voor of tijdens behandeling de respons op checkpoint inhibitors voorspellen.

Conclusies

Experimentele PET technieken hebben momenteel geen rol in de diagnostiek en/of behandeling van patiënten met kanker. Het visualiseren van de inter-patiënt en intra-tumor heterogeniteit levert echter wel veel inzichten op die kunnen bijdragen aan het beter toepassen van bestaande middelen en ontwikkeling van nieuwe strategieën voor de ontwikkeling van nieuwe middelen. De ^{18}F -FDG-PET-scan kan bijvoorbeeld potentieel worden ingezet voor de identificatie van patiënten met een gemetastaseerd RCC geschikt voor de watchful waiting strategie. Het ontbreken van een directe relatie tussen stapeling van radioactief gelabelde anti-PD-L1 immuun checkpoint inhibitors in de tumor en latere respons, stimuleert nieuwe vragen naar de mogelijkheden voor microdosering en lokale toediening. ♦

Whole-body PET imaging in metastatic breast cancer with a focus on hormone receptors



J. Boers, MSc, PhD

July 5, 2023

Rijksuniversiteit Groningen

Promotors:

C.P. Schröder, MD, PhD

Prof. G.A.P. Hospers, MD, PhD

Prof. A.W.J.M. Glaudemans, MD, PhD

Prof. E.F.J. de Vries, PhD

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer diagnosed in women; a women's lifetime risk of breast cancer is about 1 in 7. Approximately 5-6% of women present with metastatic breast cancer at diagnosis, and still 26% of women diagnosed with breast cancer develop distant metastases. The clinical course and prognosis of metastatic breast cancer depends on many factors, with hormone receptor expression being one of the most important ones. Nowadays, a biopsy is considered the 'gold standard' for determining hormone receptor

expression profiles in metastatic breast cancer. However, this technique has limitations: it cannot always be performed safely due to the location of the lesion, may lead to sampling errors, and may not be predictive for all lesions, since heterogeneity of receptor expression exists between tumor lesions. Whole-body positron emission tomography (PET) imaging does not have these limitations.

Hormone receptors can be visualized by whole-body PET imaging, for example the estrogen receptor (ER). ER is expressed by the large majority of breast cancers, and can be visualized by means of 16α -[^{18}F]-fluoro- 17β -estradiol ([^{18}F]FES)-PET. Whole-body information of ER expression in all tumor lesions within a patient may play an increasingly important role in clinical practice in the near future, when heterogeneity is taken into consideration in an optimized treatment plan for patients. In the Netherlands, [^{18}F]FES-PET scans can be performed in clinical practice for patients with ER-positive breast cancer with a remaining clinical dilemma despite standard workup.

In this thesis, we evaluated several aspects of whole-body PET imaging in patients with metastatic breast cancer. We focused on hormone receptor imaging, which is on the brink of implementation into clinical care. This thesis covers technical validation, clinical research as well as real life clinical practice aspects of whole-body PET imaging.

Technical validation of [^{18}F]FES-PET

Optimal interpretation of [^{18}F]FES-PET images is essential in clinical care. However, this can sometimes be

challenging due to high physiological [^{18}F]FES uptake in the liver, gall bladder and gastrointestinal tract.

All radiolabeled estrogens are rapidly metabolized in the liver and excreted via the bile ducts into the gastrointestinal tract. High physiological [^{18}F]FES uptake in the abdomen is a limitation of this PET tracer. Therefore, we investigated the effect of food intake prior to PET acquisition on abdominal background activity in [^{18}F]FES-PET scans. We hypothesized that eating a fatty meal before [^{18}F]FES-PET would lead to faster excretion, resulting in less disturbing physiological [^{18}F]FES uptake in the upper abdominal region. We investigated in an exploratory study whether abdominal [^{18}F]FES uptake was different between patients who had eaten a chocolate bar (fatty meal) between tracer injection and [^{18}F]FES-PET acquisition, had fasted before PET acquisition, or had no dietary restrictions before tracer injection (1). We found that eating chocolate decreased physiological [^{18}F]FES uptake in the gall bladder and stomach lumen, when compared to fasting. This might be caused by accelerated passage of the tracer. However, eating chocolate did not significantly decrease [^{18}F]FES uptake further compared to a normal diet. It is important to bear in mind that a fasting protocol is less patient-friendly compared to the other two protocols. The high physiological [^{18}F]FES uptake of the liver also complicates the evaluation of the ER status of liver metastases by means of [^{18}F]FES-PET. Consequently, liver metastases are often excluded from the analysis of [^{18}F]FES-PET studies. Therefore, we investigated whether [^{18}F]FES-PET/CT can be used to determine the ER status

of liver metastases in patients with breast cancer (2). We found that the ER status in most liver metastases can be determined with [^{18}F]FES-PET/CT, if correction for background and separate thresholds for ER-positive and ER-negative metastases are applied. Visual analysis is an important first step in detecting liver metastases on [^{18}F]FES-PET/CT and as a second step, quantitative analysis is needed. Although it is not clear yet whether our methodology would be clinically useful, our results at least provide guidance for the classification of a part of the liver metastases with [^{18}F]FES-PET/CT.

[^{18}F]FES-PET in clinical practice

[^{18}F]FES-PET can be used in clinical practice to support treatment decision-making, particularly for patients with breast cancer presenting with a clinical dilemma. A clinical dilemma may arise when a metastasis biopsy to determine the ER status cannot be performed safely or when ER heterogeneity is suspected between tumor lesions. Therefore, we assessed the value of [^{18}F]FES-PET in a large retrospective patient cohort (100 [^{18}F]FES-PET scans performed in 83 patients with (suspected) ER-positive metastatic breast cancer) by evaluating if the physician's clinical dilemma that remained after standard workup was solved by the [^{18}F]FES-PET scan (3). We showed that the [^{18}F]FES-PET scan can help to solve most of these clinical dilemmas (87%), in particular: 1) inability to determine the extent of (suspected) metastatic disease with standard workup ($n=52$), 2) unclear ER status of the tumor ($n=31$), and 3) inability to determine which primary tumor caused metastases ($n=17$). The clinical dilemma was solved more frequently if the scan showed [^{18}F]FES-positive disease than [^{18}F]FES-negative disease. We found that [^{18}F]FES-PET improves the physician's understanding of the disease status

in patients with breast cancer and provides information for personalized treatment decision-making. [^{18}F]FES-PET can be a good alternative tool if a biopsy is not possible or does not solve the dilemma. These findings can potentially support further clinical implementation of [^{18}F]FES-PET.

Tumor response prediction using whole-body PET imaging

In recent years, cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors in combination with endocrine treatment have proven to be a powerful treatment for patients with ER-positive

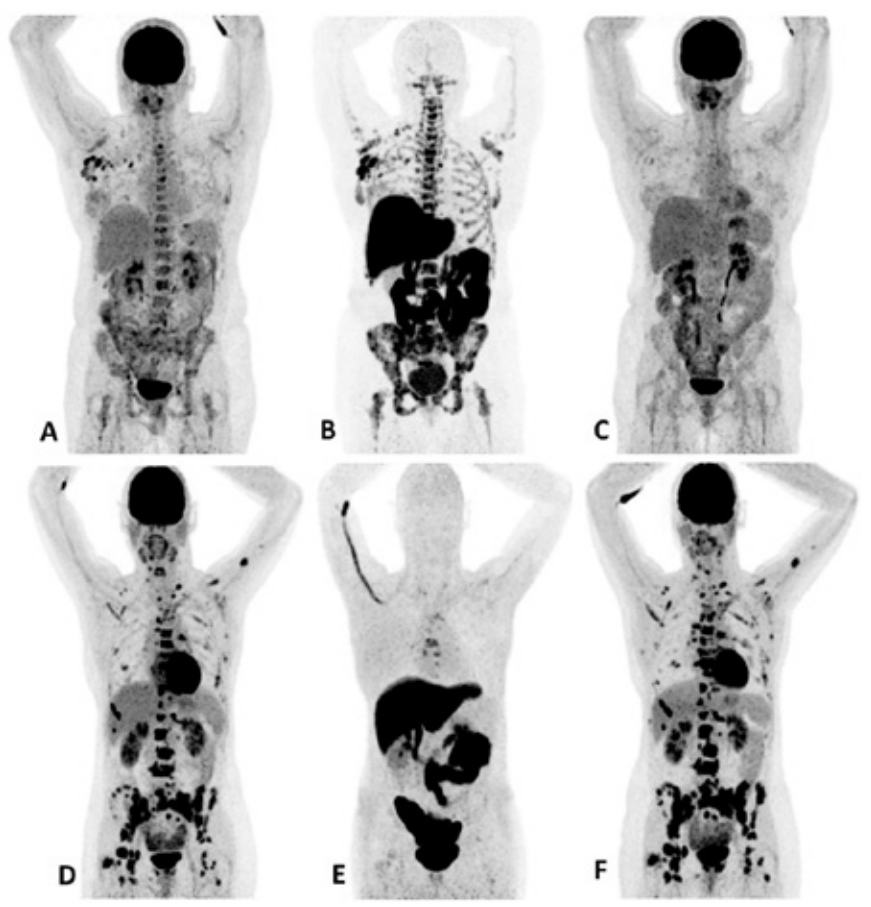


Figure 1. Examples of PET images of a metastatic breast cancer patient that responded to palbociclib plus letrozole (A, B, C) and one patient that did not respond (D, E, F). *Upper row responder:* Baseline FDG-PET (A) shows pathological uptake in axillary lymph nodes (right side) and in nearly all vertebrae and pelvic bones. Image B shows the baseline FES-PET with pathological ER expression in the axial skeleton (including vertebrae, pelvic bones, proximal humeri and femora) and in axillary lymph nodes (right side). After 8 weeks the FDG-PET (C) showing almost complete metabolic response (just some slightly elevated uptake in the axillary lymph nodes). The patient has been on treatment for more than 70 weeks. *Lower row non-responder:* Baseline FDG-PET (D) shows pathological uptake in multiple skeletal lesions. Image E shows the baseline FES-PET with only some increased ER expression in thoracic vertebrae. After 8 weeks the FDG-PET (F) showing no metabolic response, even some increase in the pathologic uptake in the multiple skeletal lesions.

metastatic breast cancer. Although the addition of CDK 4/6 inhibitors to endocrine treatment improves survival compared to endocrine treatment alone, in a subset of patients the combination is not wanted (due to non-response) or not needed (due to excellent response to endocrine treatment alone). Also in light of toxicity and high costs of the combined treatment, biomarkers for response are clearly needed. A biopsy cannot rule out ER heterogeneity, however, whole-body [^{18}F]FES-PET can solve this by assessment of ER expression of all the tumour lesions. Therefore, we assessed whether [^{18}F]FES-PET could serve as potential biomarker to identify patients with ER-positive metastatic breast cancer most likely to benefit from the combination regimen. We explored in a feasibility study whether the tumor ER heterogeneity percentage, as determined by [^{18}F]FES- and [^{18}F]FDG-PET/CT, was related to response to the treatment with the aromatase inhibitor letrozole and the CDK 4/6 inhibitor Palbociclib (4). We found that patients with 100% concordance (i.e. metastases were detected by both [^{18}F]FES- and [^{18}F]FDG-PET/CT) had a longer time to progression than patients with heterogeneous ER-positive disease or patients without ER-positivity. This is the first study exploring the concept of ER heterogeneity in relation to response to this combined treatment. These data suggest that this heterogeneity may be a biologically relevant entity to be considered in the management of breast cancer, which may potentially support identification of patients who benefit most (or least) from adding CDK 4/6 inhibitors to endocrine treatment. Whether ER heterogeneity is optimally assessed with molecular imaging, and whether it can be validated as biomarker for response, is currently investigated in larger studies. We are currently exploring FES/FDG-PET heterogeneity

further in the SONImage study (NCT04125277), a side study to the randomized Dutch SONIA trial in which patients with ER-positive metastatic breast cancer are treated with 1st line endocrine treatment +/- CDK 4/6 inhibition. For an example of the response to treatment with different combinations of [^{18}F]FDG-PET/CT and [^{18}F]FES findings in patients, see figure 1.

The androgen receptor

Like the ER, the androgen receptor (AR) is another potential endocrine target in breast cancer. This receptor is frequently expressed in ER-positive breast cancer but is also observed in triple-negative breast cancer. Whole-body PET with 16 β -[^{18}F]-fluoro-5 α -dihydrotestosterone ([^{18}F]FDHT) can be used for non-invasive visualization of AR. AR occupancy can be measured with [^{18}F]FDHT-PET, and a reduction in [^{18}F]FDHT uptake during AR-targeting therapy might be predictive for treatment response in patients with prostate cancer. This makes [^{18}F]FDHT-PET during AR-targeting treatment a potentially interesting tool for response prediction in patients with breast cancer as well. In a feasibility study of patients with AR-positive metastatic breast cancer, regardless of ER status, we studied the tumor uptake of [^{18}F]FDHT assessed by serial PET imaging before and during treatment with the AR antagonist bicalutamide (5). We found that it was feasible to detect a decline in [^{18}F]FDHT uptake during treatment, which was most pronounced in ER-negative metastases, but could not predict response to treatment. In ER-positive breast cancer AR agonists rather than antagonists may be more effective. We are currently exploring AR-targeting treatment further in the T&T trial, adding testosterone (an androgen agonist) to tamoxifen in male patients with metastatic breast cancer.

Conclusion

In this thesis we evaluated the opportunities of whole-body PET imaging in metastatic breast cancer, with a particular focus on hormone receptor imaging. We described essential steps towards clinical implementation, discussed solutions for high physiological tracer uptake, and showed in studies that whole-body PET imaging may potentially identify breast cancer subgroups who benefit from treatment, which can lead to more personalized medicine in patients with metastatic breast cancer. ♦

References

1. Boers J, Giatagana K, Schröder CP, Hospers GAP, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM. Image quality and interpretation of [^{18}F]FES-PET: is there any effect of food intake? *Diagnostics*. 2020;10:756
2. Boers J, Loudini N, de Haas RJ, Willemsen ATM, van der Vegt B, de Vries EGE, et al. Analyzing the estrogen receptor status of liver metastases with [^{18}F]FES-PET in patients with breast cancer. *Diagnostics*. 2021;11:2019
3. Boers J, Loudini N, Brunsch CL, Koza SA, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, et al. Value of ^{18}F -FES PET in solving clinical dilemmas in breast cancer patients: a retrospective study. *J Nucl Med*. 2021;62:1214-20
4. Boers J, Venema CM, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Kwee TC, Schuurin E, et al. Molecular imaging to identify patients with metastatic breast cancer who benefit from endocrine treatment combined with cyclin-dependent kinase inhibition. *Eur J Cancer*. 2020;126:11-20
5. Boers J, Venema CM, de Vries EFJ, Hospers GAP, Boersma HH, Rikhsaf B, et al. Serial [^{18}F]FDHT-PET to predict bicalutamide efficacy in patients with androgen receptor positive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2021;144:151-61



for-med.nl
customized medical accessories

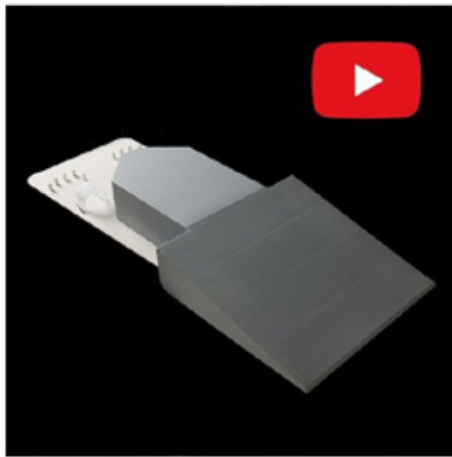
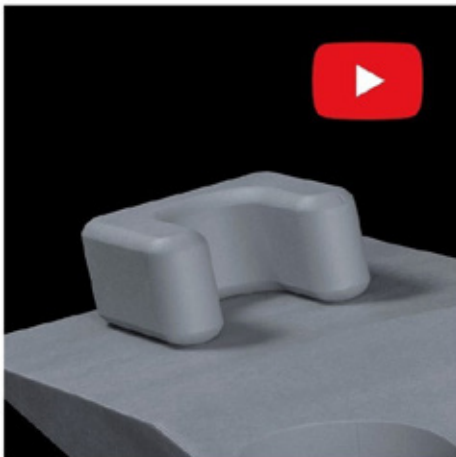


Image guided radiotherapy treatment planning optimization in locally advanced uterine cervical cancer



J.A. Adam, MD, PhD

Oktober 11, 2023

Universiteit van Amsterdam

Promotor:

Prof. J. Stoker, MD, PhD

Co-promotors:

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

S. Bipat, PhD

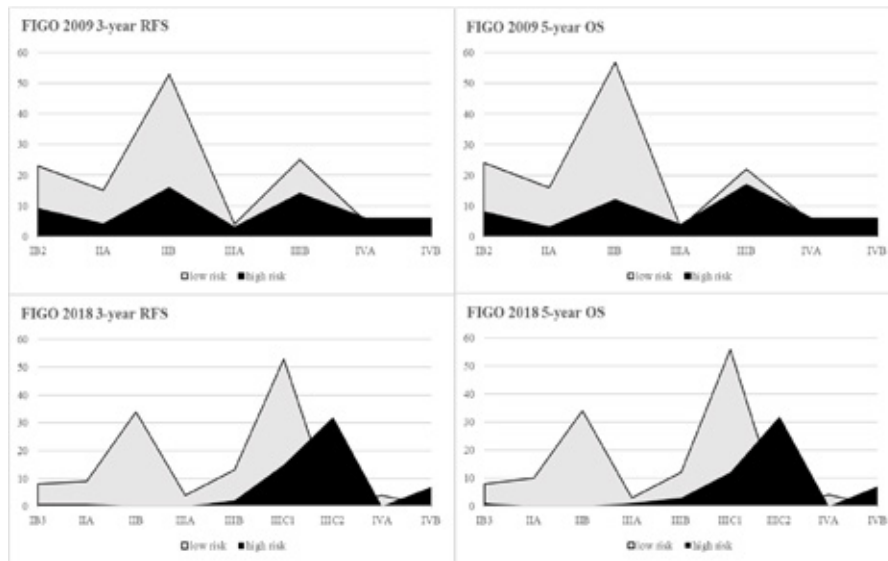
Het doel van dit proefschrift is om de mogelijkheden te onderzoeken om beeldgestuurde radiotherapiebehandelingsplanning bij lokaal gevorderde baarmoederhalskanker (LACC) verder te optimaliseren. Eerst concentreerden we ons op de rol van ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie (^{18}F FDG-PET/CT) bij het plannen van radiotherapie, in het bijzonder de rol bij de beslissing over het uitbreiden van bestraling naar de para-aortale regio. Vervolgens werd onderzocht of een nieuwe beeldvormende benadering, de lymfeklierplattegrond, zou kunnen helpen bij het plannen van radiotherapiebehandelingen in LACC.

In hoofdstuk 2 evalueerden we retrospectief bij 88 patiënten of de toevoeging van ^{18}F FDG-PET/CT aan het MRI-gebaseerd radiotherapieplan een voordeel heeft. De resultaten laten zien dat toevoeging van ^{18}F FDG-PET/CT aan het op MRI-gebaseerd radiotherapieplan leidt tot een vergroting van het volume van de electieve uitwendige bestraling (EBRT) en dat meer verdachte lymfeklieren worden geboost. Echter, dit veroorzaakt een extra risico op ernstige late darmtoxiciteit. Onverwacht compenseerde de geïntensiveerde radiotherapie de ongunstige prognose van patiënten met ^{18}F FDG-positieve para-aorta-lymfeklieren niet volledig en was de overall overleving bij patiënten die para-aorta-bestraling nodig hadden significant slechter. Dit suggereert dat, ook al wordt ^{18}F FDG-PET/CT aan het radiotherapie behandelplan toegevoegd, de ziektelast nog steeds wordt onderschat.

Aangezien uitbreiding van de radiotherapievolumes verhoogde toxiciteit met zich meebrengt, is meer aandacht nodig voor de mogelijk fout-positieve, reactieve lymfeklieren op ^{18}F FDG-PET/CT. Daarom hebben we een systematische review uitgevoerd zoals beschreven in hoofdstuk 3. De sensitiviteit en specificiteit van ^{18}F FDG-PET/CT voor de detectie van lymfekliermetastasen in het bekken- en/of para-aortale gebied werd vergeleken met histopathologisch onderzoek als referentiestandaard bij patiënten met LACC. De resultaten bij 778 patiënten laten zien dat de sensitiviteit en specificiteit van ^{18}F FDG-PET/CT in het geval van bekkenklieren respectievelijk 0,88 (95%CI: 0,40-0,99) en 0,93 (95%CI:

0,85-0,97) is. In het geval van para-aortale klieren zijn deze respectievelijk 0,40 (95%CI: 0,18-0,66) en 0,93 (95%CI: 0,91-0,95). In het geval van bekkenklieren, waren de positieve voorspellende waarde (PPV) en de negatieve voorspellende waarde (NPV) bij de laagste prevalentie van 0,15 respectievelijk 0,68 en 0,98 en bij de hoogste prevalentie van 0,65 respectievelijk 0,96 en 0,81. De PPV en NPV in het geval van para-aortale klieren bij de laagste prevalentie van 0,17 waren respectievelijk 0,55 en 0,88, en bij de hoogste prevalentie van 0,50 was dit respectievelijk 0,86 en 0,61. We concludeerden dat gezien de prevalentie invloed heeft op de voorspellende waarden, met prevalentie en voorspellende waarden rekening moet worden gehouden bij het bepalen van de therapeutische strategie op basis van ^{18}F FDG-PET/CT.

In hoofdstuk 4 onderzochten we bij 183 patiënten of een bestaand PET-gebaseerd predictiemodel aanvullende risicostratificatie zou kunnen bieden, naast FIGO-stadiëring in LACC. Eerst werd externe validatie van het predictiemodel uitgevoerd door de geschatte 1-, 3- en 5-jaars recidievrije, ziektevrije en totale overleving te vergelijken met de waargenomen overleving. Er werd van tevoren bepaald dat een gebied onder de curve (AUC) van circa of hoger dan 0,7 voldoende is voor een adequate voorspelling. De resultaten toonden aan dat het voorspellingsmodel toepasbaar was in onze praktijk met een AUC > 0,7, behalve voor de 5-jaars recidievrije overleving (AUC 0,684) en 5-jaars totale overleving (AUC 0,650). Vervolgens werden de afkappa-waarden voor laag en hoog risico bepaald



Figuur 1. Verdeling van patiënten in hoog en laag risico volgens predictiemodel en FIGO 2009 en 2018 stadium.

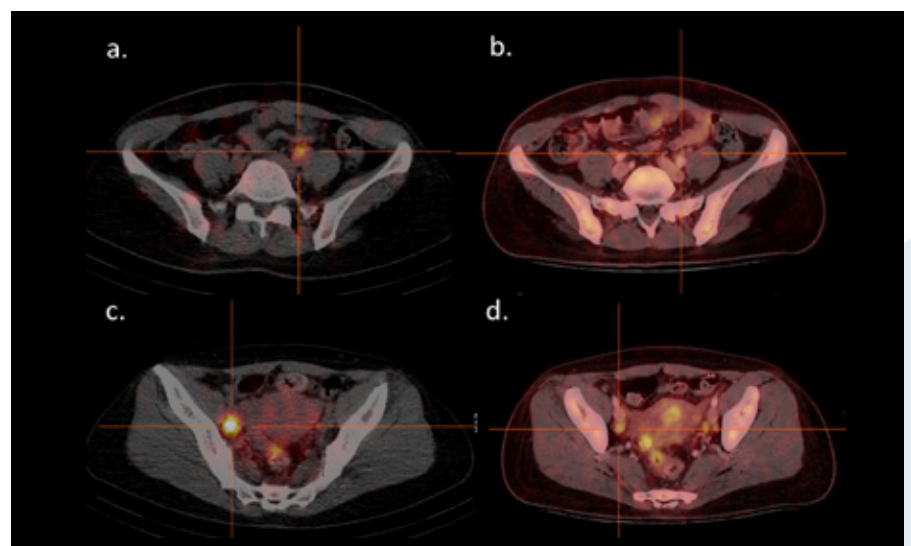
met behulp van de Youden index, die sensitiviteit en specificiteit combineert in één maatstaf. De 3-jaars recidiefvrije overleving (RFS) werd gekozen om laag- en hoogrisico op terugkerende ziekte te voorspellen. Voor de 3-jarige RFS was de afkapwaarde voor laag en hoog risicopatiënten 0,43. De 5-jaarsoverleving (OS) werd gekozen als een algemeen aanvaarde oncologische maatstaf. Voor de 5-jaars OS was de afkapwaarde tussen laag en hoog risico 0,47.

Vervolgens hebben we de patiënten verdeeld in laag- en hoogrisicogroepen en de risicostratificatie vergeleken met het FIGO-stadium. We zagen dat het FIGO 2009 systeem geen onderscheid kon maken tussen de risicoprofielen. Na herindeling volgens FIGO 2018 is de verdeling meer duidelijk geworden (figuur 1). Alle patiënten met stadium rIIIC2 (verdachte para-aortale klieren) en rIVB (verdachte supraclaviculaire klieren) vielen in de hoogrisicogroep. Dus bij deze patiënten is de kans klein dat [^{18}F]FDG-positieve klieren op PET/CT fout-positief zijn. Daarom zouden deze klieren bestraald moeten worden, ook al brengt dit extra toxiciteit met zich mee. Bij patiënten met stadium rIIIC1-ziekte (verdachte

bekkenklieren) vielen echter zowel hoog- als laagrisicopatiënten in dit stadium. Dit suggereert dat het

FIGO 2018 stadium in deze groep onvoldoende risicostratificatie biedt. Een op PET gebaseerd predictiemodel zou een extra hulpmiddel kunnen zijn om behandelbeslissingen bij deze patiënten te begeleiden. Aangezien de keuze van beeldvorming in FIGO 2018 open is gelaten, ondersteunen deze resultaten ook de keuze van [^{18}F]FDG-PET/CT voor stadiëring van patiënten met LACC.

In hoofdstuk 5 is het probleem van fout-negatieve resultaten op [^{18}F]FDG-PET/CT behandeld. Eerst evalueerden we prospectief de haalbaarheid van het maken van een lymfeklierplattegrond bij zeventien patiënten met LACC. Het doel was om lymfeklieren in het drainagegebied van de tumor, de risicoklieren, in beeld te brengen (figuur 2). Vervolgens werd het standaard behandelplan



Figuur 2. Lymfeklierplattegrond (gefuseerde transversale SPECT/CT beelden met [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-nanocolloid 24u p.i.) en [^{18}F]FDG-PET/CT beelden (gefuseerde transversale PET/CT met [^{18}F]FDG) 1u p.i.) van een patiënte met stadium rIIIC1 plaviscelcarcinoom:

- Lymfeklierplattegrond: visualisatie van een lymfeklier langs de arteria iliaca communis links.
- Dezelfde lymfeklier op [^{18}F]FDG-PET/CT: korte as <1cm, geen [^{18}F]FDG uptake.
- Lymfeklierplattegrond: visualisatie van een lymfeklier langs de arteria iliaca externa rechts.
- Dezelfde lymfeklier op [^{18}F]FDG-PET/CT: korte as 1,3cm, pathologische [^{18}F]FDG-uptake.

voor radiotherapie, gebaseerd op MRI en [¹⁸F]FDG-PET/CT, vergeleken met het behandelvolume, waarbij ook de gevisualiseerde risicoklieren waren meegenomen. De resultaten laten zien dat het maken van een lymfeklierplattegrond mogelijk was bij veertien van de zeventien patiënten en dat er geen complicaties waren tijdens de procedure. In vergelijking met MRI en [¹⁸F]FDG-PET/CT werden bij acht van de veertien patiënten meer lymfeklieren zichtbaar op de lymfeklierplattegrond. Vergeleken met het standaard radiotherapiebehandelingsvolume (gebaseerd op MRI en [¹⁸F]FDG-PET/CT) kreeg 58,8% van de

gevisualiseerde risicoklieren geen optimale behandeling. 20,6% kreeg helemaal geen radiotherapiedosis en 38,2% kreeg alleen EBRT en geen simultaneous integrated boost (SIB) tijdens chemoradiotherapie. We concludeerden dat het falen van de behandeling verklaard zou kunnen worden door (micro)metastasen in sommige van de risicoklieren die niet werden behandeld tijdens bestraling. Het opnemen van risicoklieren in het radiotherapiebehandelingsvolume kan daarom het effect van radiotherapie in LACC mogelijk verbeteren. De belangrijkste beperking van de studie was het lage aantal patiënten, maar dit is wel gebruikelijk voor een

haalbaarheidsstudie; en het ontbreken van histopathologische bevestiging van de risicoklieren, aangezien deze vaak in niet voor punctie benaderbare anatomische gebieden liggen. Voor de toekomst is het belangrijk om te evalueren of het toevoegen van de lymfeklierplattegrond aan radiotherapieplanning overlevingsvoordeel kan geven. Daarom zou een prospectieve studie met voldoende follow-up moeten worden uitgevoerd met als eindpunten totale overleving, recidief-vrije overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven. Ons onderzoek is een eerste aanzet om een dergelijke studie uit te kunnen voeren. ♦

Nucleaire geneeskunde in het Laurentius Ziekenhuis Roermond

Geschiedenis van Roermond

Roermond kreeg in 1231 stadsrechten en groeide uit tot een belangrijke handelsplaats aan de hiertoe kunstmatig (!) omgelegde Maas. Roermond werd een welvarende Hanzestad en in 1562 bisschopstad. Al in 1259 ontstaat er in Roermond een Hospitaal van de Heilige Geest dat waarschijnlijk gerund werd door de orde van de hospitaalbroeders van de Heilige Geest, opgericht door de Franse ridder Guy de Montpellier. In 1918 ontstond bij het bisdom het idee om een nieuwe pastorie en kerk te bouwen buiten het echte centrum van Roermond en daarnaast een klein nieuw ziekenhuis te realiseren. Het had de nodige voeten in de aarde. In samenwerking met de provincie Limburg, de gemeente Roermond, het bisdom, parochies en de "Congregatie van de Kleine Zusters van de Heilige Joseph" uit Heerlen, alsmede diverse architecten, kon er dan op 29 april 1929 daadwerkelijk met de nieuwbouw begonnen worden van een voor die tijd volwaardig en goed uitgerust ziekenhuis.

Het (Sint) Laurentius Ziekenhuis

Op vrijdag 1 mei 1931 vond de verhuizing plaats van de patiënten van het R.K. Godshuis naar het nieuwe St. Laurentius Ziekenhuis. Het nieuwe ziekenhuis had voldoende grond ter beschikking en was toch gelegen in het zich snel uitbreidende centrum van Roermond met goede verbindingswegen en kreeg ook steeds meer een regionale functie. Met name de locatie bleek een gouden greep te zijn. Uitbreidingen konden makkelijk gerealiseerd worden en volgden elkaar in gestaag tempo op, zodat er steeds een up-to-date

ziekenhuiscomplex bestond. Vanaf de jaren negentig van de vorige eeuw wordt er meer en meer ingezet op vernieuwbouw. Verouderde gebouwen worden gesloopt en in fasen wordt er nieuwbouw gerealiseerd zonder dat de zorg hapert. In totaal betreft het een eigen terrein van 6,4 ha., met ook veel aandacht voor parkeergelegenheid. Sinds februari 2016 hebben spoedeisende hulp, acute opname afdeling, operatiekamers, cardiologie (eerste hart hulp, hartbewaking), verpleegafdelingen en centrale sterilisatie afdeling een geheel nieuw gebouw betrokken. Op het ziekenhuisterrein heeft De Zorggroep een zorghotel gebouwd. De werkzaamheden zijn in 2015 gestart en de ingebruikname was 1 mei 2017. Hier bevindt zich ook de goed geoutilleerde afdeling fysiotherapie. Naast de nieuwbouw wordt er ook verbouwd in Laurentius. De eerste afdeling die een opknapbeurt kreeg

was in 2015 de afdeling medische beeldvorming (radiologie en nucleaire geneeskunde).

Het Laurentius Ziekenhuis is nu een middelgroot algemeen ziekenhuis ten behoeve van de inwoners van Midden-Limburg met 290 bedden, waar 1600 medewerkers werkzaam zijn. Er is samenwerking met het VieCuri in Venlo, het St. Jans Gasthuis in Weert en het MUMC in Maastricht. Op vakinhoudelijk gebied is er steeds meer samenwerking tussen alle ziekenhuizen in de regio.

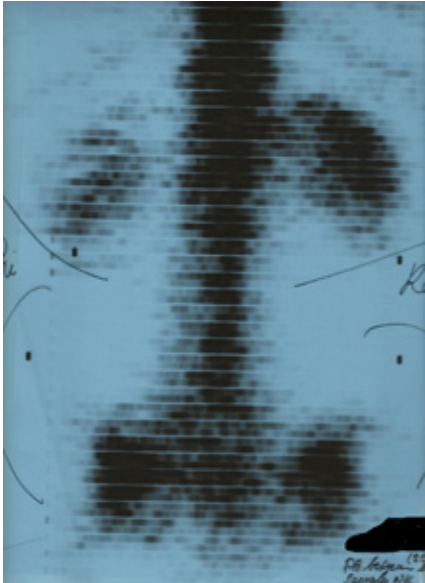
Geschiedenis van de afdeling nucleaire geneeskunde

De afdeling nucleaire geneeskunde werd opgericht in 1972 door initiatieven van internist Jacques Wils, radioloog Heinz Maes en klinisch-chemicus Pierre Kuppens, later André Naus.

Jacques Wils was gepromoveerd in 1970 in Nijmegen op de behandeling van hyperthyreoïdie met



Rectilineaire scanner Sint Laurentius Ziekenhuis Roermond (LZR), 1973



Opname met rectilineaire scanner.



Ejectiefractione onder inspanning.



Foto 4. Opslagtanks afval I-131.



Foto 5. Collega's nucleair geneeskundigen.

gefractioneerde doses radioactief jodium-131. Heinz Maes kwam tijdens zijn opleiding in Groningen in contact met de nucleaire geneeskunde via Martien Woldring, nestor van de nucleaire geneeskunde en hoofd van het centraal isotopenlaboratorium, dat aanvankelijk gesitueerd was op de zolder van het radiologisch instituut van het academisch ziekenhuis in

Groningen. In het begin werd er veel gebruik gemaakt van radio-immunologische bepalingen van hormonen en tumormarkers in het in vitro-laboratorium en bij het in-vivo gedeelte van schildklier-, lever- en milt-, hersen- en skeletscintigrafie. In 1978 kwam er, na de rectilineaire scanner (van Picker) ook een LFOV-camera met Microdot

van de firma G.D. Searle & Co. In die tijd was het ook noodzakelijk om een "donkere kamer" te hebben. Bij de verhuizing van de oude kleine afdeling isotopenlaboratorium in april 1980 naar een zeer ruim behuysde en luxe-afdeling in het souterrain, kwam er ook weer uitbreiding van apparatuur met een LFOV-gammacamera van Searle met Scintiview. Naast de



Collega's receptie-planning.

analoge beelden was er nu ook de mogelijkheid om studies op te nemen op een 8 inch floppy (ongeveer 20- bij 20 cm) met een maximaal vermogen van ongeveer 80 kilobytes en konden er makkelijk dynamische studies opgenomen en achteraf uitgewerkt worden.

Hierdoor kwamen er ook mogelijkheden voor de cardiologie met de ejectiefractionbepaling in rust en de myocardperfusiescintigrafie. Hiertoe werd cardioloog Albert Mattart toegevoegd aan de medische staf van het isotopenlaboratorium. Albert Mattart promoveerde in 1979 onder Prof. K.H. Ephraïm en Prof. H. Deenstra cum laude op 'dynamische longtransmissie met behulp van een gammacamera ten behoeve van de regionale longvolumebepaling'. Eind jaren tachtig werd de oude LFOV met Microdot vervangen door de Siemens "Orbiter" gammacamera met microdelta computersysteem. Er konden vanaf nu whole body scintigrafieën opgenomen worden. Een SPECT-mogelijkheid was hierop aanwezig, maar erg bewerkelijk, en is op dit systeem niet of nauwelijks toegepast. In 1995 werd de afdeling versterkt met de



Collega's MBB.

nucleair geneeskundigen Roland Kengen en Harry van der Pol in samenwerking met het ziekenhuis 'De Goddelijke Voorzienigheid' in Sittard, nu onderdeel van het Zuyderland ziekenhuis. In 1997 werd de gehele afdeling vernieuwd en gereorganiseerd. Het in vitro lab verdween naar het klinisch-chemisch laboratorium en de in-vivo afdeling werd omgedoopt tot afdeling Nucleaire Geneeskunde. De oude camera's werden vervangen door de Diacam, een rechthoekig grootveld enkelkops gammacamera en de Ecam, een grootveld dubbelkops gammacamera, beide met non-circular orbit mogelijkheid. De donkere kamer verdween en werd ingeruild in mei 1997 voor een Agfa-Drystar printer in kleur en op film met het "Icon-computersysteem". SPECT werd gebruikelijk en zeker voor de cardiologie en de orthopedie had dit een grote meerwaarde. Eind jaren negentig waren de jaren van onderzoek naar en implementatie van het revolutionaire schildwachtklieprincipe bij de stadiëring van het mammacarcinoom waar de afdeling enthousiast aan meegewerkt heeft.

In 1998 werd een DEXA apparaat toegevoegd aan de afdeling nucleaire geneeskunde. In het kader van verbetering voor de service aan patiënten, is er een aantal jaren een geleased DEXA apparaat op de buitenpoli in Echt, ten zuiden van Roermond, in bedrijf geweest. In 2010 komt Rozemarie Gilles als jonge klare nucleair geneeskundige van de academie uit Nijmegen het team versterken. In 2012 komt de eerste hybride SPECT/CT camera: de Symbia-T van Siemens en na de overgang van de gehele afdeling in oktober 2015 naar de Medische Beeldvorming staat daar ook de tweede Intevo SPECT/CT gammacamera klaar voor gebruik. De specificiteit van myocardperfusie onderzoeken maar vooral ook skelet onderzoeken verbetert hierdoor sterk.

In 2015 is, na vernieuwbouw van de afdeling radiologie, de afdeling nucleaire geneeskunde vanuit het souterrain verhuisd naar de afdeling medische beeldvorming, gemakkelijk toegankelijk voor patiënten op de begane grond. De nucleaire geneeskunde heeft een eigen receptie met een gezamenlijke balie met radiologie. De twee SPECT/CT camera's hebben een gemeenschappelijke bedieningsruimte. Als kers op de taart werd in april 2017 de PET/CT Biograph mCT camera geplaatst, eveneens van Siemens. Er is nu een echte "state of the art" afdeling nucleaire geneeskunde gerealiseerd in Roermond.

De nieuwe afdeling medische beeldvorming bestaat uit verschillende teams met een gezamenlijk management onder andere bestaande uit twee medisch vakgroep managers (radioloog en nucleair geneeskundige). Het PET-team is een hybride team bestaande uit MBB-ers nucleaire geneeskunde en MBB-ers uit het CT/MRI team. De afdeling nucleaire geneeskunde



Foto 8. Collega's MBB.

heeft drie secretaresses/plannings medewerkers, zes MBB-ers, twee nucleair geneeskundigen, een parttime klinisch fysicus, en een medisch technicus ten behoeve van ongeveer tienduizend verrichtingen. Er is een gemeenschappelijke verslagruimte voor zowel de radiologen als de nucleair geneeskundigen. Deze gemeenschappelijke ruimte maakt de drempel voor inhoudelijk overleg zeer laag en is in combinatie met de goede samenwerking van belang voor de kwaliteit van de onderzoeken. Met de vakgroep radiologie van het Laurentius ziekenhuis (de vakgroepen zijn niet gefuseerd) is er van oudsher een goede samenwerking. Deze is verder verbeterd sinds fysiek samenvoegen van de afdelingen. Radiologen en nucleair geneeskundigen trekken samen op bij aanschaf van apparatuur en bij sociale activiteiten op de afdeling, hebben zoveel mogelijk gezamenlijke management overleggen, zijn samen verantwoordelijk voor de uitvoering en verslaglegging van de cardio CT en nemen daar waar mogelijk voor elkaar waar bij MDO's.



Foto 9. Collega's klinisch fysische en technische ondersteuning.

Samenwerking en toekomstplannen

Van oudsher is er op meerdere vlakken een samenwerking met VieCuri. In het verleden maakten de MBB-ers van het Laurentius ziekenhuis deel uit van het team PET/CT in VieCuri. Daarnaast zijn er korte lijnen als het gaat om capaciteit en expertise, worden er momenteel digitale samenwerkingsmogelijkheden

onderzocht en wordt er gezamenlijk opgetrokken in de gesprekken over samenwerking binnen de regio, waarbij onder andere Lu-PSMA therapie en behoud van continuïteit en expertise binnen de regio op de agenda staan. Op het gebied van apparatuur wordt binnenkort de Symbia-T vervangen voor een pro-SPECTA Q3 met 32-slice CT en zijn er vergaande plannen voor het verschuiven van de myocardperfusie onderzoeken richting de PET/CT, met behulp van een Strontium-82 / Rubidium-82 generator, waardoor de Symbia Intevo zal komen te vervallen.

In oktober 2023 vierde de afdeling haar 50(+1)-jarig bestaan. Voor de toekomst staat de afdeling voor uitdagingen met betrekking tot behoud van expertise en continuïteit op zowel MBB, ondersteunend, als nucleair geneeskundig vlak. Het handhaven van ons huidige servicelevel en de goede sfeer, tezamen met verdere uitbreiding van expertise en mogelijkheden, zijn onderwerpen die continu op de agenda staan en maken dat wij allemaal met heel veel plezier deel uitmaken van deze afdeling! ♦



50 (+1) jarig bestaan.



UITGEVERIJ
KLOOSTERHOF

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
b.bulten@eskbwinterswijk.nl
dr. R.A. Valdés Olmos
r.a.valdes_olmos@lumc.nl

Redactie

drs. B. Bosveld (eindredactie)
drs. J. Emmering
prof. dr. S. Heskamp
ir. J.A.C. van Osch
drs. E.C. Owers
dr. M. Pool
A. Reniers
drs. G.N. Stormezand
drs. D.N.J. Wyndaele

*Interviews vallen onder
verantwoordelijkheid van
de redactie*

Bureau redactie

drs. Anuska Muijres
T: 0475 597152
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

Open Access

In samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor
Nucleaire Geneeskunde zal TvNG in een Open Access-
vorm worden aangeboden op
www.tijdschriftvoornucleairegeneeskunde.nl

Verschijningsdata, jaargang 46

Nummer 1: 19 maart 2024
Nummer 2: 18 juni 2024
Nummer 3: 17 september 2024
Nummer 4: 17 december 2024

Aanleveren kopij, jaargang 46

Nummer 1: 1 januari 2024
Nummer 2: 1 april 2024
Nummer 3: 1 juli 2024
Nummer 4: 1 oktober 2024

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

2024

ECR 2024 - European Society of Radiology Congress

28 February - 3 March 2024, Vienna, Austria, <https://www.myesr.org/congress>

EMIM 2024 - 19th European Molecular Imaging Meeting

12 - 15 March 2024, Porto, Portugal, <https://e-smi.eu/meetings/emim/2024-porto/>

EBCC 2024 - 14th European Breast Cancer Conference

20 - 22 March 2024, Milan, Italy, <https://www.radboudumc.nl/en/education/events/146306-4th-npcp>

4th Nijmegen Prostate Cancer Prospects

22 - 23 March 2024, Nijmegen - Lent, Nederland, https://www.nvng.nl/system/files/bestanden/documenten/4th-nijmegen_prostate_cancer_prospects_save_the_date.pdf

NMN Symposium: Diagnostic and Therapeutic Innovations in the Era of Precision Medicine - Nuclear medicine meets Neuro-Oncology

26 - 27 April 2024, Vienna, Austria, <https://www.nmn-society.org>

BNMS SPRING 2024 - British Nuclear Medicine Society Annual Spring Meeting

13 - 15 May 2024, Belfast, Northern Ireland, <https://www.bnms.org.uk/mpage/Spring2024Homepage>

ESMO Breast Cancer 2024

15 - 17 May 2024, Berlin, Germany, <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-breast-cancer-2024>

PSMR 2024 - 10th Conference on PET, SPECT and MR Multimodal Technologies, Total Body and Fast Timing in Medical Imaging

20 - 23 May, 2024, Isola d'Elba, Italy, <https://psmr2024.df.unipi.it>

SNMMI 2024 - Annual Meeting Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

8 - 11 June, 2024, Toronto, Canada, <https://www.snmmi.org/MeetingsEvents/EventDetail.aspx?EventID=114208>

EANM 2024 - 37th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine

19 - 23 October, 2024, Hamburg, Germany, <https://www.eanm.org/congresses-events/future-congress/>