



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Inventarisatie van ontwikkelingen van PET-CT

Rapport 300080008/2011

H. Bijwaard



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Inventarisatie van ontwikkelingen van PET-CT

RIVM Rapport 300080008/2011

Colofon

© RIVM 2011

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)', de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Harmen Bijwaard

Contact:
Harmen Bijwaard
Laboratorium voor Stralingsonderzoek
harmen.bijwaard@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Inspectie voor de Gezondheidszorg, in het kader van Project V/300080

Rapport in het kort

Inventarisatie van ontwikkelingen van PET-CT

De Nederlandse ziekenhuispraktijk heeft de relatief nieuwe PET-CT-technologie omarmd: het aantal PET-CT-scanners en hun toepassingen nemen snel toe. De toepassingen in de medische praktijk lopen voor op de richtlijnen uit 2007. Voor deze richtlijnen wordt daarom een frequentere update aanbevolen. Voorts lijkt het huidige aantal scanners (44 in 2009), uitgaande van een internationaal richtgetal van 2000 scans per scanner per jaar, voldoende om nog een aanzienlijke groei van het aantal scans te accommoderen. In 2009 waren dat er ongeveer 42000.

De combinatie van PET- en CT-onderzoek in één scanner leidt in veel gevallen tot een kortere scanduur en een lagere stralingsblootstelling van de patiënt dan twee afzonderlijke scans. Daarnaast is een betere vergelijking van PET- en CT-beelden mogelijk, wat leidt tot betere diagnostiek. Deze voordelen worden steeds meer benut bij onderzoek naar kanker, hart- en vaatziekten en neurologische aandoeningen. PET-CT-scans worden het meest gemaakt om tumoren af te beelden. De ontwikkeling en beschikbaarheid van de radioactieve tracer ^{18}F -FDG heeft hier sterk aan bijgedragen.

Tegenover genoemde voordelen staan ook nadelen. PET-CT is een dure technologie die, indien optimaal ingezet, per scan vier keer zo duur is als een MRI-scan en tien keer zo duur als een CT-scan. Daarnaast geven PET-CT-scans een hoge stralingsbelasting voor zowel de patiënt als het behandelend personeel. Rechtvaardiging van die blootstelling moet daarom bij het updaten van de richtlijnen een belangrijke rol spelen. Tevens dienen de organisatie van het scanproces, de begeleiding van patiënten en de bescherming tegen straling goed geregeld te zijn. Nieuwe technologische ontwikkelingen leiden waarschijnlijk tot een verdere stijging van de kosten, maar mogelijk een daling van de stralingsbelasting.

Trefwoorden:

PET, CT

Abstract

An overview of developments in PET-CT

The number of PET-CT scanners and their applications is expanding rapidly in the Netherlands. The current medical practice runs ahead of the guidelines for application of 2007. A more frequent update of these guidelines is therefore advised here. Furthermore, the 44 available scanners (in 2009) should, according to an international guide number of 2000 scans per scanner per year, be able to accommodate a considerable further expansion. In 2009 the number of scans amounted to approximately 42,000.

The combination of PET and CT examinations in a single scanner leads in many cases to a shorter scan duration and a reduced patient exposure to radiation compared to two separate scans. Apart from that, this combination improves the comparison between PET and CT images resulting in better diagnostic information. These advantages are more and more exploited in examinations of cancer, cardiovascular disease and neurological disorders. Most PET-CT scans are currently made for tumour imaging. The development and availability of the radioactive tracer ^{18}F -FDG has strongly contributed to this practice.

There are also disadvantages of PET-CT: it is an expensive technology that, when used optimally, costs four times as much as MRI and ten times as much as CT per scan. Apart from that, PET-CT scans result in high radiation exposures to patient and medical staff. The justification of these exposures should therefore play a prominent role in updating the guidelines for application. In addition, the scanning process, the guidance of patients and the protection against radiation need to be well organised. It is likely that new technological developments will lead to a further increase in costs, but possibly accompanied by a decrease in radiation exposure.

Keywords:

PET, CT

Inhoud

Samenvatting—9

1 Inleiding—11

1.1 Aanleiding en doelstelling—11

1.2 Afbakening—11

1.3 Werkwijze—11

1.4 Leeswijzer—11

2 Techniek van PET-CT—13

2.1 Techniek van PET—13

2.2 Techniek van CT—16

2.3 Technische aspecten bij de combinatie van PET en CT—17

3 Historie van PET-CT—21

4 Indicatiestellingen voor PET-CT—25

5 PET-CT in Nederland—29

6 Doses ten gevolge van PET-CT-scans—33

7 Kwaliteitsborging van PET-CT—37

8 Toekomstperspectief van PET-CT—43

9 Conclusies—47

Literatuur—49

Lijst met afkortingen—53

Samenvatting

Computer Tomografie (CT) is een wijd verbreide vorm van medische diagnostiek waarbij met röntgenstraling de anatomie van het menselijk lichaam in drie dimensies zeer nauwkeurig kan worden afgebeeld. Positron Emissie Tomografie (PET) is een techniek waarbij met radioactieve tracers verschillende lichaamsfuncties in drie dimensies kunnen worden aangetoond. De combinatie van beide modaliteiten in een enkele PET-CT-scanner biedt de mogelijkheid om lichaamsfunctie en anatomie aan elkaar te koppelen zodat bijvoorbeeld duidelijk wordt in welk weefsel of welk orgaan een abnormaal metabolisme plaatsvindt. Sinds de conceptuele introductie van de PET-CT-combinatie in 1991 en met name na de introductie van de eerste commercieel verkrijgbare PET-CT-scanner in 2001, is de toepassing van deze modaliteit enorm toegenomen. De voordelen van het combineren van afbeeldingen van lichaamsfunctie met afbeeldingen van lichaamsanatomie waren al langer bekend, maar door gecombineerd te scannen wordt beeldfusie een stuk gemakkelijker en kunnen scans ook sneller en met wat lagere doses worden uitgevoerd, met name omdat een PET-transmissiescan dan niet nodig is. Verder heeft de introductie van het glucose-analoon FDG ertoe geleid dat PET met name voor oncologische toepassingen van grote waarde is. FDG wordt namelijk preferent in tumoren en hun uitzaaiingen opgenomen. In de snel uitdijende lijst van indicatiestellingen voor PET en PET-CT nemen de verschillende soorten kanker dan ook een prominente plek in. Het is hierbij opvallend dat de huidige richtlijn PET(-CT) alleen voorschrijft voor bepaalde longtumoren. De medische praktijk lijkt hier dus op vooruit te lopen. Daarnaast wordt deze modaliteit ook gebruikt binnen de neurologie en cardiologie, maar voornamelijk slechts in geringe mate. Het gaat dan vooral om perfusiescans van de hartspier en om vormen van dementie aan te tonen. Mede vanwege de extra oncologische scans is het aantal in Nederland uitgevoerde scans veel hoger dan geschat op basis van de richtlijn. Dit lijkt echter nog niet het aantal scanners (44 in 2009) in Nederland te kunnen rechtvaardigen. PET-CT is op zichzelf al een dure techniek met scans die vier keer zo duur als een MRI-scan en tien keer zo duur als een CT-scan zijn, maar de kosten lopen verder op als de scanners niet volledig worden benut, zoals nu het geval lijkt te zijn. Naast de hoge kosten zijn ook de nog immer relatief hoge doses een aandachtspunt. Een uitgebreide PET-CT-scan kan patiëntdoses geven tot 30 mSv; een eenvoudige scan al gauw 10 mSv. Het is daarom zaak de protocollen voor dosis te optimaliseren door bijvoorbeeld de geïnjecteerde activiteit te minimaliseren en de patiënt de activiteit direct na de scan te laten uitscheiden. Ook de dosis voor het personeel kan met name voor de handen oplopen. Met speciale afscherming en hulpmiddelen kan ook die dosis gereduceerd worden. Dit alles zou binnen een systeem van kwaliteitsborging geregeld moeten zijn. De aanbevelingen van de NVNG (NVNG, 2007) bieden hier aanknopingspunten die ook deels in een recentere review zijn uitgewerkt (IAEA, 2009). Bij de kwaliteitsborging is vooral een goede afstemming tussen radiologie en nucleaire geneeskunde van belang. Personeel zou bij voorkeur in beide disciplines enige scholing moeten hebben. Enkele ontwikkelingen in PET-CT die momenteel gaande zijn, zouden de doses aanzienlijk kunnen reduceren. Het gebruik van meer detectorringen kan de benodigde activiteit verder reduceren en de toepassing van detectoren met een hogere tijdsresolutie kan de signaalruisverhouding in zogenaamde Time-of-Flight PET verbeteren en evenzo de benodigde activiteit verlagen. Andere ontwikkelingen omvatten nieuwe tracers en reconstructiealgoritmen, het gebruik van informatie over de opname van tracers bij therapieplanning, 4D PET-CT en PET-MRI. Deze zullen niet altijd tot lagere doses leiden: nieuwe tracers kunnen worden toegepast in nieuwe

verrichtingen en zo leiden tot meer blootstellingen en 4D PET-CT betekent dat er in plaats van een enkele opname, er meerdere worden gemaakt. Bij PET-MRI zal de dosis wél omlaag kunnen omdat er geen röntgenstraling meer wordt gebruikt voor de CT-scan. Het is in principe mogelijk de PET-scanner in de MRI te bouwen zodat beide scans gelijktijdig gemaakt kunnen worden. Daarmee behoort misregistratie tot het verleden en worden zachte weefsels nog beter afgebeeld. Aan dit alles hangt dan wel een prijskaartje: PET-MRI zal voorlopig duurder zijn dan PET-CT.

1 Inleiding

Positron Emissie Tomografie (PET) en Computer Tomografie (CT) zijn twee technieken die in de gezondheidszorg gebruikt worden om het inwendige van het menselijk lichaam af te beelden. Tot voor enkele jaren werden beide technieken los van elkaar toegepast, maar vandaag de dag veroverd de combinatie van PET- en CT-scanner, kortweg PET-CT, de medische wereld. In dit rapport wordt getracht de huidige stand van zaken voor wat betreft PET-CT in beeld te brengen, met nadruk op de stralingsrisico's voor de patiënt.

1.1 Aanleiding en doelstelling

De aanleiding voor dit rapport was de vraag van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) om de ontwikkelingen van PET-CT in kaart te brengen voor wat betreft de verspreiding, indicatiestelling en de kwaliteitsborging in relatie tot de risico's ten gevolge van de stralingsdosis voor patiënten. De doelstelling van het RIVM bij dit onderzoek is om te achterhalen wat de state-of-the-art van PET-CT is en de wijze van toepassing ervan in Nederland. Daarbij ligt de nadruk op eventuele stralingsrisico's voor de patiënt. Hiermee wordt beoogd de vraag van IGZ, zoals hierboven beschreven, zo goed mogelijk te beantwoorden.

1.2 Afbakening

Dit rapport behandelt PET-CT voor zover dit in de kliniek gebruikt wordt om mensen te scannen. Er wordt niet ingegaan op al dan niet experimentele scanners die (proef)dieren afbeelden. Verder ligt in dit rapport een zekere nadruk op het PET-deel van de PET-CT-scanner. De reden daarvoor is dat recente ontwikkelingen in CT-techniek en de daarmee gepaard gaande kwaliteitsborging al in eerdere RIVM-rapporten aan bod zijn gekomen (Bijwaard & Brugmans, 2004; Bijwaard & Stoop, 2006, 2007). Vanzelfsprekend wordt wel nadrukkelijk ingegaan op specifieke aspecten van de combinatie van PET en CT.

1.3 Werkwijze

Voor dit rapport is uitgebreid literatuuronderzoek verricht. Daarvoor is bij nationale en internationale organisaties die zich bezighouden met medische beeldvorming zowel op het terrein van de radiologie als de nucleaire geneeskunde nagegaan of zij recentelijk publicaties over PET-CT hebben uitgebracht. Tevens is in een databank van wetenschappelijke literatuur (PubMed) gezocht naar recente artikelen over dit onderwerp. Daarbij is specifiek gezocht met de zoekterm PET-CT. Deze term moest in de titel voorkomen en er moest sprake zijn van een reviewartikel. Dit leverde 289 hits op, waarvan alleen de artikelen uitgekomen na 2007 zijn bekeken (133 stuks). Hiervan zijn er 18 geselecteerd op basis van een inschatting van hun relevantie voor deze studie om nader te bestuderen. Ten slotte is voor dit onderzoek geput uit eerdere studies naar CT en kwaliteitsborging.

1.4 Leeswijzer

Dit rapport is als volgt ingedeeld: in hoofdstuk 2 wordt de (korte) geschiedenis van PET-CT behandeld. Hoofdstuk 3 gaat vervolgens in op de techniek van PET, CT en PET-CT. Vervolgens worden in hoofdstuk 4 de indicatiestellingen voor PET-CT op een rijtje gezet. Hoofdstuk 5 gaat dan over de toepassing van PET-CT in Nederland en hoofdstukken 6 en 7 gaan in op de stralingsdosis voor patiënten

en de benodigde kwaliteitsborging om die te minimaliseren. In hoofdstuk 8 worden daarna enkele toekomstige ontwikkelingen aangestipt en ten slotte volgen in hoofdstuk 9 de conclusies en aanbevelingen uit dit onderzoek.

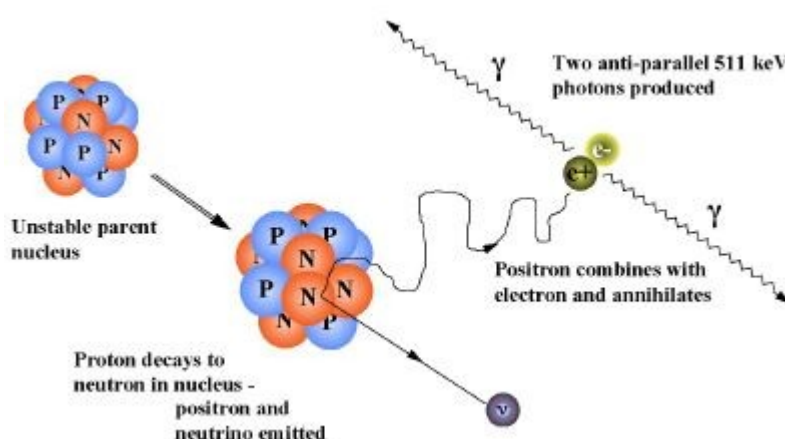
2 Techniek van PET-CT

Dit hoofdstuk behandelt in het kort de technische aspecten van PET-CT. Het gaat daarbij vooral om kennis die nodig is om de rest van dit rapport te begrijpen. Er wordt daarom niet op alle technische details ingegaan.

2.1 Techniek van PET

Bij PET draait het om de plaatsbepaling van een radioactieve stof in het lichaam. Een chemische stof wordt hiertoe gelabeld in het lichaam gebracht en vervolgens ingezet bij een zekere lichaamsfunctie. De stof wordt gelokaliseerd met behulp van uitgezonden straling ten gevolge van radioactief verval en zo wordt vastgesteld waar de betreffende functie in het lichaam wordt uitgeoefend. Zo kan bijvoorbeeld radioactief gelabeld H_2O in de bloedbaan worden gebracht om bloedtransport af te beelden en radioactief gelabelde glucose kan worden gebruikt om de verbranding van suikers te lokaliseren. Dit laatste wordt gebruikt om tumoren en uitzaaiingen op te sporen.

Het volgen van stoffen in het lichaam met behulp van radioactiviteit is niet nieuw en wordt vrij algemeen binnen de nucleaire geneeskunde toegepast. Het bijzondere van PET zit hem in de nauwkeurigheid waarmee dit in drie dimensies mogelijk is. Voor PET worden radioactieve tracers gebruikt die vervallen onder uitzending van een positron (het antideeltje van een elektron) en een neutrino. Het neutrino is lastig te detecteren en wordt niet gebruikt voor de lokalisatie, maar het positron vindt elektronen op zijn weg en gaat met één daarvan samen (annihilatie) onder uitzending van meestal twee (en soms meer) fotonen. Als er twee fotonen ontstaan dan hebben die elk een energie ter waarde van de rustmassa van het positron (of elektron), te weten 511 keV. Tevens worden de fotonen in vrijwel precies tegenovergestelde richtingen weggestuurd (zie Figuur 1).



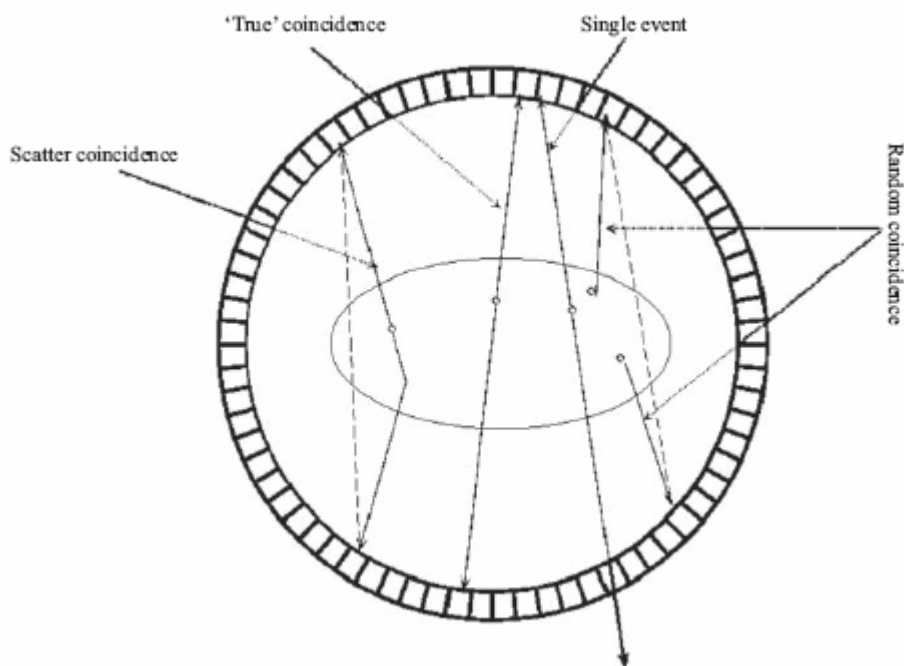
(bron: http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_src/section2.html#2.2)

Figuur 1 Grafische voorstelling van het verval van een positronemitter

Door nu beide hoogenergetische fotonen te detecteren is direct duidelijk dat de positronemitter (de radioactieve stof) zich ongeveer op de lijn tussen de detectoren bevindt. Door zeer veel van deze gelijktijdige (coïncidente) fotonen te detecteren, volgt uit de kruispunten van de lijnen tussen de detectoren de locatie van de radioactieve stof. In het algemeen wordt een

reconstructiealgoritme zoals Filtered Back Projection gebruikt om uit de gemeten coïncidenties de verdeling van de positronemitter te bepalen (zie Boellaard, 2006).

In de praktijk wordt de ruimtelijke resolutie waarmee de verdeling van de tracer (de radioactieve stof) over het lichaam wordt bepaald, begrensd door de volgende randvoorwaarden: (1) de dracht van de positronen voor hun annihilatie (met toenemende energie reizen de positronen langer door weefsel en kunnen zo verder van hun oorspronkelijke locatie verwijderd raken), (2) de onzekerheid in de hoek waaronder de twee fotonen worden weggestuurd (die is niet exact 180° omdat het positron-elektronkoppel voor annihilatie een zekere impuls ongelijk nul heeft), (3) de afmetingen van de detectoren (die laten, hoe klein ze ook zijn, altijd enige speling in de exacte lijn tussen twee detectoren toe) en (4) het aantal geregistreerde coïncidenties (hoe meer paden er tussen detectoren ontstaan, hoe nauwkeuriger de plaatsbepaling). Die laatste randvoorwaarde hangt onder andere af van de gevoeligheid en de respons van de detectoren en de hoeveelheid radioactieve tracer die wordt ingebracht. Aan betere detectoren is en wordt veel onderzoek verricht, maar de maximale hoeveelheid tracer is uit oogpunt van patiëntveiligheid beperkt (NVNG, 2007). Hoe minder tracer er wordt gebruikt, des te lager is de dosis voor de patiënt. Bijkomend nadeel is echter dat er dan langduriger gescand moet worden om voldoende coïncidenties te detecteren en dat kan dan weer leiden tot verlies van beeldkwaliteit door bewegingen van de patiënt (bewegingsartefacten). Kortom, er moet een afweging gemaakt worden tussen dosis en beeldkwaliteit. Volgens de huidige state-of-the-art is een ruimtelijke resolutie van 4-6 mm haalbaar (IAEA, 2009) en de gemiddelde effectieve dosis van een PET-scan was in Nederland in 2008 4,7 mSv (www.rivm.nl/ims).

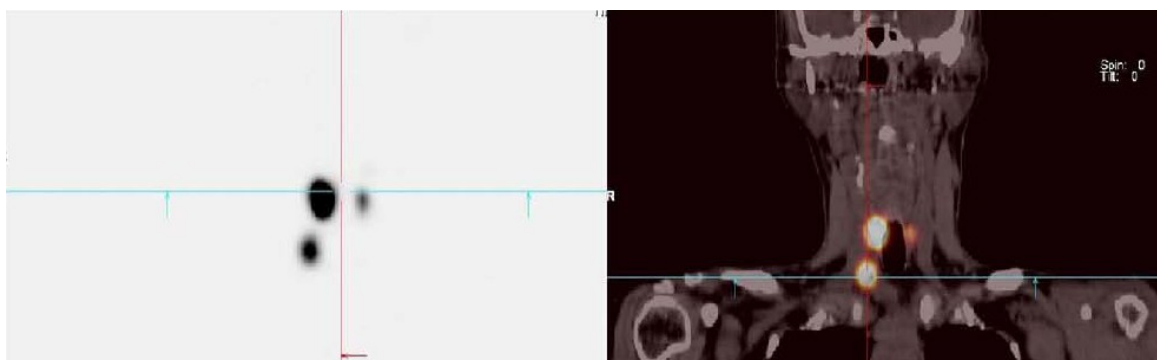


(bron: IAEA, 2009)

Figuur 2 Overzicht van verschillende vormen van detecties door een PET scanner

Naast bovengenoemde randvoorwaarden zijn er nog enkele aandachtspunten bij de beschreven PET-techniek. Allereerst zijn er enkele correcties nodig om tot een goed beeld te komen. Figuur 2 laat zien dat naast de gezochte coïncidente fotonen ook andere fotonen gedetecteerd kunnen worden. De detectoren in PET-scanners zijn alleen gevoelig voor hoogenergetische fotonen, maar zelfs die fotonen kunnen aanleiding geven tot misinterpretaties. Door Comptonverstrooiing van fotonen aan elektronen kan de baan van een foton afwijken van een rechte lijn en zo eindigen bij de verkeerde detector (zelfs bij een verstrooiing over een hoek van 25° , neemt de energie slechts 10% af). Omdat detectoren een tijdsinterval aanhouden waarbinnen coïncidente fotonen moeten arriveren, is het ook mogelijk dat een foton van een andere annihilatie als coïncidenteel wordt waargenomen (toevallige coïncidentie). Ten slotte is het ook mogelijk dat het coïncidente foton niet wordt waargenomen. Voor verstrooide en toevallige coïncidenties kan gecorrigeerd worden (zie bijvoorbeeld Boellaard, 2006).

Omdat PET-scanners alleen hoogenergetische fotonen detecteren en de fotonenergie afneemt met de weglengte door weefsel (de halfwaardedikte van weefsel voor 511 keV fotonen is 7 cm), worden fotonen afkomstig uit het binnenste van het lichaam vaker niet gedetecteerd dan die afkomstig van het lichaamsoppervlak. Om daarvoor te corrigeren wordt (indien geen CT-scan beschikbaar is) de transmissie met een externe positron- of fotonemitterende bron bepaald die rond de patiënt draait (zie ook Figuur 4 voor een indruk van de correctie). Hiermee wordt de emissie van de fotonen uit de verschillende lichaamsdelen gecorrigeerd (de zogenaamde transmissiecorrectie). Dit is ook belangrijk om kwantitatieve informatie uit de scan te halen, de zogenaamde Standardized Uptake Values (SUVs) die aangeven hoeveel van de tracer is opgenomen.



(bron: Bockisch et al., 2009)

Figuur 3 Voorbeeld van een PET-scan met I-124 (links) en de coregistratie daarvan op het CT-beeld (rechts). Links zijn drie hotspots zichtbaar. In het rechter beeld wordt duidelijk dat twee daarvan in de schildklier liggen en één (de meest rechtse) in een lymfeklier. Dit betreft een metastase

Naast de techniek van de PET-scanner zelf is de infrastructuur eromheen van groot belang. Omdat er met hoogenergetische fotonen (gammastraling) wordt gewerkt is de afscherming van de bron essentieel (zie AAPM, 2005). Dit betekent dat speciale maatregelen genomen moeten worden voor het toedienen van de radiofarmaca, het contact met de patiënt en de positie van de scanner en de afscherming daaromheen. Daarnaast is de toelevering van de radiofarmaca zelf een punt van aandacht. Voor de kortlevende positronemitters is een

nabijgelegen cyclotron vaak noodzakelijk. Voor de positronemitters met halveringstijden in de orde van uren zijn vaak dagelijkse leveranties nodig. Een kortere halveringstijd leidt in principe ook tot een lagere dosis. Er moet echter ook voldoende tijd overblijven om de emitter in een bruikbare chemische stof in te bouwen. Tabel 1 geeft een overzicht van de meest gebruikte nucliden. Bockisch et al. (2009) melden daarnaast nog dat de positronemitter I-124 regelmatig als alternatief voor de gammastraler I-131 in schildklierscans wordt gebruikt (zie Figuur 3). Tabel 2 laat zien dat het gebruik wordt gedomineerd door verbindingen met ^{18}F . De genoemde infrastructurele randvoorwaarden dragen vanzelfsprekend aanzienlijk bij aan de kosten van PET (zie Tabel 4).

Tabel 1 Overzicht van de meest gebruikte positronemitterende nucliden

Radionuclide	Source	Half-life (min)
C-11	Cyclotron	20.4
N-13	Cyclotron	9.96
O-15	Cyclotron	2.07
F-18	Cyclotron	110
Ga-68	Generator	68
Rb-82	Generator	1.25

(bron: IAEA, 2009)

Tabel 2 Antwoorden op de vraag welke radiofarmaca gebruikt worden in het land van de respondent door leden van de European Association of Nuclear Medicine en de European Society of Radiology

	ESR	EANM
^{18}F -Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)	73%	99%
^{18}F -Dopa	10%	29%
^{18}F -Fluorocholine	10%	23%
^{18}F -Fluoroethyl-L-tyrosine (FET)	5%	12%
^{18}F -Fluorothymidine (FLT)	4%	14%
Other ^{18}F	4%	12%
Any ^{11}C	2%	14%
^{82}Rb	1%	6%
^{15}O -Water	1%	11%
Others	7%	13%

(bron: Cuocolo & Breatnach, 2010)

2.2 Techniek van CT

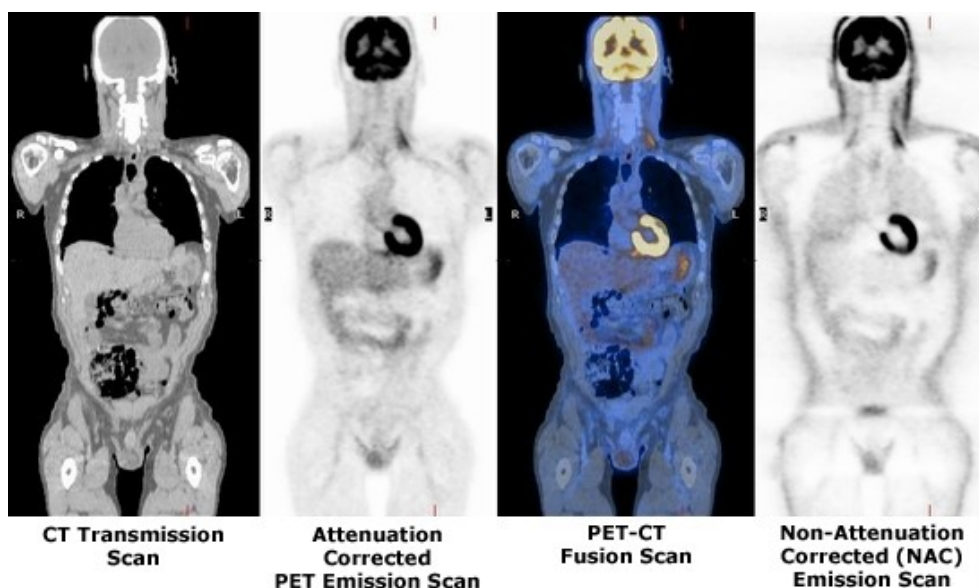
Voor een uitgebreide beschrijving van de technische aspecten van CT wordt de lezer verwezen naar Bijwaard & Stoop (2006). Hier wordt de beschrijving in dat

rapport kort samengevat met de nadruk op de vergelijking met PET en de complementaire voordelen van beide technieken.

Een CT-scanner kent net als een PET-scanner één of meerdere ringen van detectoren (tegenwoordig soms zelfs enkele honderden) die rond de patiënt kunnen draaien. In tegenstelling tot PET maakt CT gebruik van röntgenstraling en de CT-scanner bevat dan ook detectoren die gevoelig zijn voor fotonen met een veel lagere energie (maximaal ongeveer 140 keV). Tegenover de detectoren draait een röntgenbuis rond de patiënt. De detectoren meten de transmissie van röntgenstraling door het lichaam. Door dit onder vele verschillende hoeken te doen wordt op een soortgelijke manier als bij PET een driedimensionaal beeld verkregen. Een belangrijk verschil met PET is dat de fotonenopbrengst van de röntgenbuis vele malen groter is dan het aantal fotonen dat voor een PET-scan gebruikt wordt. Dit heeft als belangrijkste voordelen dat een CT-scan veel sneller en met een veel hogere ruimtelijke resolutie gemaakt kan worden. De huidige generatie CT-scanners doet slechts enkele seconden over een lichaamsscan met een ruimtelijke resolutie van ongeveer 0,3 mm. Waar bij een PET-scan de verzwakking van fotonen door tussenliggend weefsel een storend fenomeen is, is dit bij CT juist waar het om gaat. Een CT-scan laat de verschillen in verzwakking tussen de verschillende weefsels zien. CT is dan ook vooral sterk in het afbeelden van weefsels die grote contrasten geven, zoals botten en longen. Met de verfijning van de CT-techniek worden echter ook kleine contrasten steeds beter afgebeeld en daarmee kan CT een zeer gedetailleerd beeld geven van de anatomie van het menselijk lichaam. Dit in tegenstelling tot PET dat nauwelijks anatomie in beeld brengt, maar vrijwel louter functionaliteit, dat wil zeggen de plekken in het lichaam waar de radioactieve tracer zich verzamelt. De gemiddelde effectieve dosis van een CT-scan was in Nederland in 2008 5,9 mSv, maar deze waarde varieert sterk met het type scan. Zo was de gemiddelde dosis van een hoofdscan 1,2 mSv en die van een buikscan 11 mSv (www.rivm.nl/ims).

2.3 Technische aspecten bij de combinatie van PET en CT

Van de PET-systemen die nu verkocht worden is 95% een PET-CT-combinatie (IAEA, 2008). De combinatie van PET en CT brengt anatomie en functionaliteit samen. Tumoren en uitzaaiingen daarvan zijn bijvoorbeeld op een CT-scan vaak moeilijk te onderscheiden (afhankelijk van hun contrast met het omliggende weefsel), maar indien in beeld gebracht met een geëigende tracer zoals ^{18}F -FDG heel goed zichtbaar op een PET-scan. Omgekeerd zijn de tumoren en uitzaaiingen op de PET-scan wel goed zichtbaar, maar is hun locatie in het weefsel pas goed te zien op een CT-scan (zie Figuur 3).



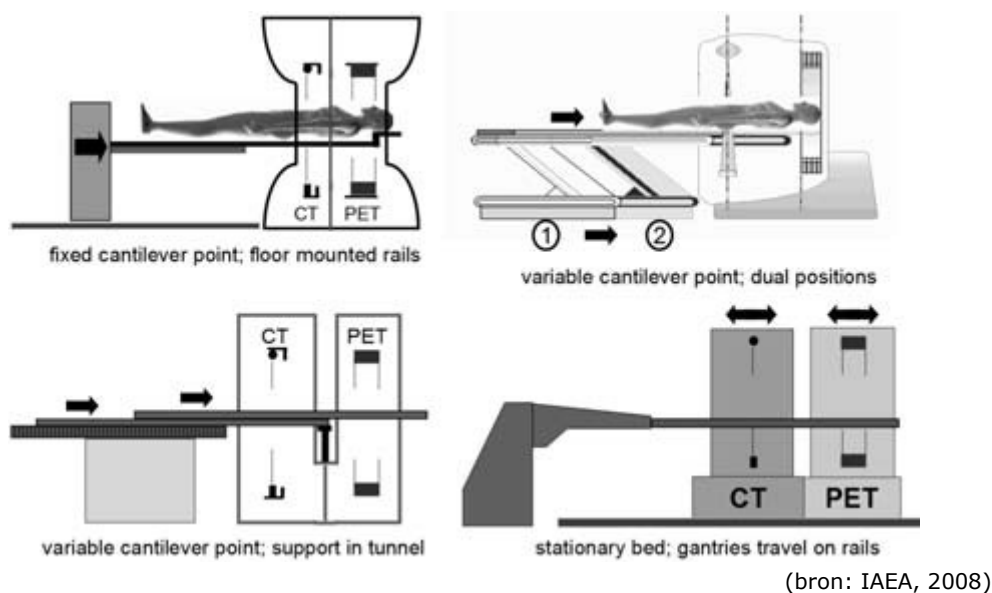
(bron: <http://www.med.harvard.edu/JPNM/chetan/petct/petct.html>)

Figuur 4 Voorbeeld van CT-, PET- en PET-CT-scan met tevens een opname zonder verzwakkingscorrectie

De complementaire voordelen van PET en CT waren al bekend voordat beide technieken werden samengevoegd in één scanner. Eertijds werden dan aparte CT- en PET-scans gemaakt die dan met beeldfusietechnieken op elkaar werden gelegd. Omdat de positie van de patiënt in beide scanners nooit exact hetzelfde was, was dit een moeizaam proces dat gemakkelijk tot misregistratie kon leiden (zie voor een voorbeeld van misregistratie Figuur 15). Door de scans achter elkaar in één scanner uit te voeren zonder de patiënt te verplaatsen wordt dit probleem grotendeels vermeden (doch niet helemaal). Ten slotte is er nog een belangrijk voordeel van de combinatie van PET en CT: de PET-transmissiescan is in principe overbodig geworden. De CT-scan kan gebruikt worden voor de verzwakkingscorrectie van de PET-scan (zie Figuur 4). Hiervoor moet de transmissie van de röntgenstraling wel eerst worden vertaald naar de transmissie zoals die voor 511 keV fotonen zou gelden. Dat vindt plaats met een vrij simpele bilineaire schaling die afhangt van de verzwakkingscoëfficiënt van het weefsel (IAEA, 2008). Overigens is er over de exacte plek van de overgang in die bilineaire schaling nog wel wat discussie (Mawlawi & Townsend, 2009), maar meestal wordt deze bij de verzwakkingswaarde van water gelegd. Een belangrijk voordeel van deze simpele methode is dat hiermee de scanduur 25-30% korter wordt, omdat de CT-scan veel sneller gemaakt wordt dan de PET-transmissiescan (Von Schulthess & Hany, 2008).

Omdat een PET-scan nog tien minuten tot een half uur duurt, bestaat de kans dat de patiënt niet de gehele tijdsduur volledig stil ligt. Sterker nog, omdat de CT-scan slechts enkele seconden duurt, zal op het CT-beeld vaak slechts één fase van de ademhaling te zien zijn. De PET-scan laat dan een gemiddeld beeld zien over pakweg twintig minuten. Het zal duidelijk zijn dat dit leidt tot bewegingsartefacten in het gecombineerde PET-CT-beeld. Pan & Mawlawi (2008) adviseren daarom de CT over één volledige ademhalingscyclus te maken. De beste manier om dit te doen is de dezelfde coupes te blijven scannen gedurende de ademhalingscyclus en daarna de beelden te middelen. Dit leidt tot een iets

hogere dosis dan een scan die vertraagd wordt uitgevoerd over één ademhalingscyclus, maar geeft een beter beeld. Andere bewegingsartefacten kunnen worden veroorzaakt door de scanner zelf: om de patiënt door beide ringen van detectoren te schuiven is een lange, beweegbare ligbank nodig die naarmate het zwaartepunt van de patiënt verder verwijderd is van zijn steunpunt(en) verder zal doorbuigen. Ook die doorbuiging kan leiden tot misregistratie. Voorbeelden van oplossingen die fabrikanten van PET-CT-systemen daarvoor hebben bedacht, zijn weergegeven in Figuur 5.



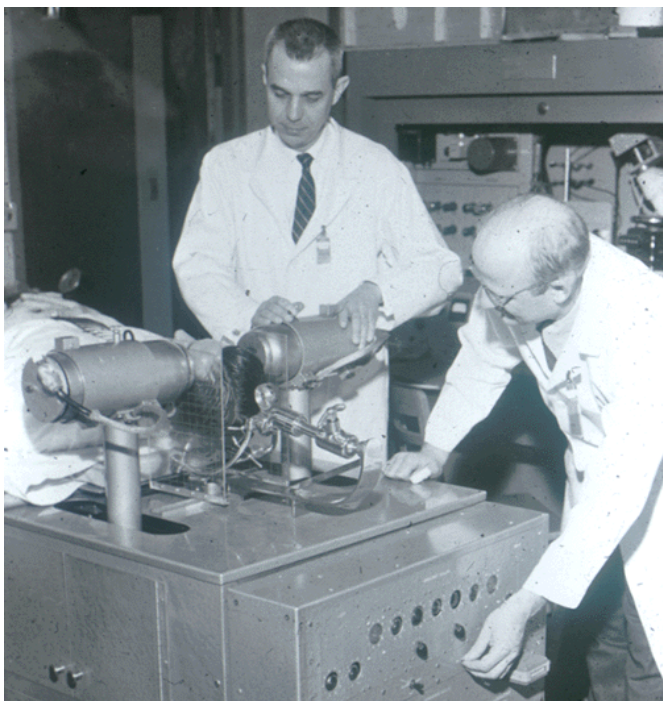
Figuur 5 Verschillende modellen ligbanken voor PET-CT-scanners die de doorbuiging van de bank moeten minimaliseren: er zijn verschillende oplossingen voor de ophanging van de ligbank (aan één zijde) en het in de PET-CT ringen schuiven daarvan

Ten slotte zou men zich kunnen afvragen of de gammastraling van de positronannihilaties geen verstoring effect geeft op het CT-beeld. De detectoren van de CT-scanner nemen de gammastraling wel waar, maar uit een experiment beschreven in Kemerink (2006) blijkt dat de bijdrage aan het CT-getal nul is binnen de meetnauwkeurigheid. Dat komt vooral omdat het aantal gammafotonen en hun gezamenlijke energie in het niet vallen bij de röntgenstraling en bijbehorende energie van de CT-röntgenbuis.

3 Historie van PET-CT

Zoals in hoofdstuk 1 al is aangegeven kent de combinatie van PET en CT nog slechts een korte historie. De bedenkers van de PET-CT, Nutt en Townsend, presenteerden het idee in 1991. Daarna duurde het nog tot 2001 voor de eerste commerciële PET-CT op de markt kwam (IAEA, 2008). Vervolgens gingen de ontwikkelingen razendsnel: in 2006 waren er al twintig verschillende PET-CT combinaties te koop bij vijf verschillende fabrikanten.

De historie van PET-CT omvat echter ook die van PET en CT afzonderlijk en die twee technieken bestaan al veel langer en werden ook al vóór 2001 gecombineerd met behulp van beeldfusietechnieken. De geschiedenis van CT (zie ook Bijwaard & Stoop, 2006) gaat terug tot 1968 toen Godfrey N. Hounsfield de eerste experimentele scanner bouwde. In 1972 kwam de eerste commerciële CT-scanner op de markt, de EMI Mark I. Belangrijke ontwikkelingen sinds die tijd zijn geweest: de introductie van meerdere detectoren in de CT-ring (of een deel daarvan), de 'slip ring'-techniek die het spiraalscannen mogelijk maakte (1989) en de multi-slice CT waarbij meerdere ringen van detectoren worden gebruikt zodat per rotatie meerdere coupes (slices) kunnen worden gescand. Het belangrijkste resultaat van deze ontwikkelingen is dat de scans met steeds hogere resolutie en ook steeds sneller gemaakt kunnen worden. De keerzijde daarvan is dat het aantal onderzoeken over de jaren flink is toegenomen (www.rivm.nl/ims) alsook de totale patiëntendosis.

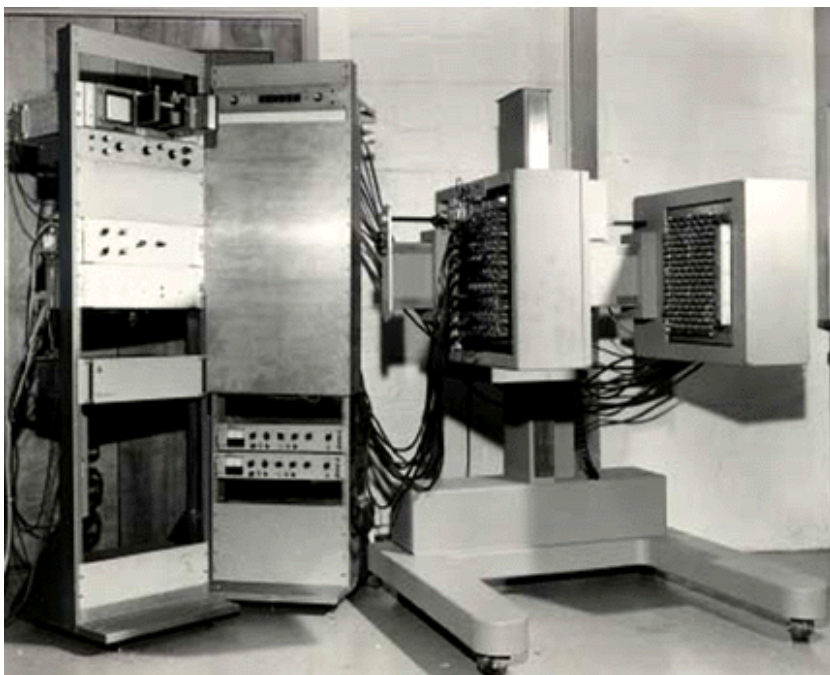


(bron: <http://www.mit.edu/~glb/alb.html>)

Figuur 6 Het eerste klinische apparaat dat gebruikmaakte van positronannihilatie (1953)

Voor PET vonden begin jaren vijftig al de eerste experimenten plaats met de detectie van positronannihilatie (zie ook hoofdstuk 2) om de hersenen af te

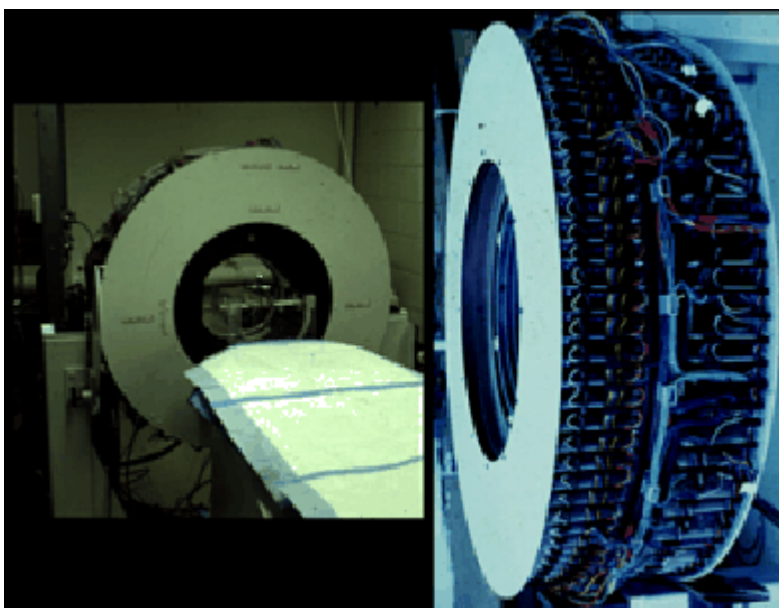
beelden (zie Figuur 6). In de jaren zestig werden al meerdere detectoren gebruikt om de resolutie van de afbeelding te verhogen (<http://www.mit.edu/~glb/alb.html>). Het eerste apparaat dat in de buurt komt van een scanner was de PC-I, gebouwd in 1969 (Brownell et al., 1971) (zie Figuur 7). David Chesler gebruikte Filtered Back Projection om uit de registratie van de PC-I in 1970 de eerste tomografische afbeelding te destilleren, de eerste PET-scan.



(bron: <http://www.mit.edu/~glb/alb.html>)

Figuur 7 De PC-I met twee 2D detectorarrays voor de eerste tomografische scans (1969)

In de jaren zeventig ontstond het idee om een ringvormige detectorarray te maken, maar de beperkende factor was de afmeting van de Photo Multiplier Tubes (PMTs). De oplossing was om meerdere detectoren aan te sluiten op één PMT. Dit leidde tot de eerste ringvormige scanner, de PCR-I, in 1985 (zie Figuur 8).



(bron: <http://www.mit.edu/~glb/alb.html>)

Figuur 8 De eerste ringvormige PET scanner, de PCR-I (1985)

De volgende stap was het gebruik van meerdere detectorringen (net als bij CT). In eerste instantie werden die ringen gescheiden door tussenschotten zodat in feite een serie 2D-scans gemaakt werd, maar met toenemende rekenkracht en slimmere projectiealgoritmen is het nu mogelijk volledige 3D-scans te maken. Er is nog geen volledige consensus of dat een verbetering is omdat weliswaar meer fotonenparen worden gedetecteerd (grotere gevoeligheid), maar zo ook meer verstrooide fotonen worden meegenomen (meer ruis, volgens Brady et al. (2008) dragen de verstrooide fotonen tot wel 50% bij). De meeste fabrikanten hebben echter definitief voor 3D gekozen en de meeste systemen kunnen nu alleen nog 3D-scans maken (Mawlawi & Townsend, 2009). Overigens worden sinds 2006 alle PET-systemen standaard met CT geleverd (Pan & Mawlawi, 2008).

Daarnaast zijn in de loop der jaren bij PET net als bij CT de detectoren kleiner en beter geworden zodat de resolutie en de snelheid waarmee scans gemaakt kunnen worden, is toegenomen. Voorbeelden van recente PET-CT-systemen staan in Figuur 9.

Ten slotte is voor de toepassing van PET de ontwikkeling van radiofarmaca van belang geweest. Voor het afbeelden van functionaliteit in het lichaam zijn stoffen nodig die op de juiste plaats in het beoogde proces meedoen. In eerste instantie waren dat vooral simpele moleculen gelabeld met de positronemitter ^{15}O (O_2 , CO , CO_2). Maar vooral de ontwikkeling van het glucose-analogon ^{18}F -FDG (fluordesoxyglucose) in 1978 heeft de toepassing van PET enorm gestimuleerd. Dit stofje kon enerzijds het energiemetabolisme in beeld brengen en anderzijds heeft ^{18}F een halveringstijd van bijna twee uur zodat het niet langer nodig was om een cyclotron bij de hand te hebben om een PET-scan te kunnen maken (met ^{18}F -FDG).



(a)



(b)



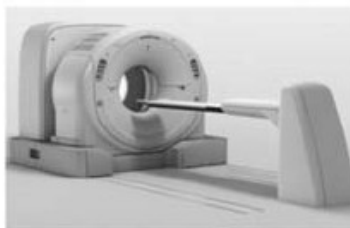
(c)



(d)



(e)



(f)

(bron: bron: IAEA, 2008)

Figuur 9 Zes commercieel verkrijgbare PET-CT systemen van GE (a en b), Philips (c), Siemens (d), Hitachi (e) en Toshiba (f)

4 Indicatiestellingen voor PET-CT

In de wetenschappelijke literatuur worden diverse toepassingen van PET-CT beschreven. In het algemeen vallen die in de volgende categorieën: oncologie, neurologie of cardiologie. Verreweg de meeste scans vallen in de eerste categorie.

Sinds de introductie van ^{18}F -FDG wordt FDG-PET veel gebruikt bij de diagnose, stadiëring en de therapieplanning van tumoren. Het gaat daarbij vooral om longtumoren, lymfomen, hoofd-halstumoren, melanomen, darmtumoren, slokdarmtumoren, maagtumoren, alvleeskliertumoren, gynaecologische tumoren, schildkliertumoren en metastasen van borsttumoren (Von Schulthess & Hany, 2008; IAEA, 2009). Voor de evaluatie van de behandeling achteraf is FDG-PET minder geschikt omdat FDG accumuleert in bestraalde weefsels en in wonden en bij ontstekingsreacties die na een operatie kunnen optreden (Von Schulthess & Hany, 2008). Om ontstekingen te onderscheiden van tumoren wordt wel gebruik gemaakt van zogenaamde Dual Time Point-techniek, dat wil zeggen dat de accumulatie van FDG op twee tijdstippen wordt geregistreerd: in tumoren neemt de FDG alleen toe, in ontstekingen neemt FDG na verloop van tijd weer af (Biersack, 2009). Overigens wordt FDG slecht opgenomen in sommige adenocarcinomen van de slokdarm en maag, carcinomen van de nieren en lever, sommige maag-darmtumoren en prostaattumoren. Daarvoor is FDG-PET dus niet geschikt. Voor het afbeelden van prostaatkanker kan als alternatief ^{11}C gelabeld acetaat gebruikt worden (Von Schulthess & Hany, 2008) of cholineverbindingen met ^{11}C dan wel ^{18}F (Brady et al., 2008). De Wever et al. (2009) geven een overzicht van de toegenomen gevoeligheid en specificiteit voor diverse tumoren van PET-CT ten opzichte van PET of CT. Brady et al. (2008) melden dat verschillende studies aangeven dat in 40-50% van de onderzochte longtumoren PET-CT additionele informatie geeft ten opzichte van PET-en CT-beelden uit aparte scanners. Soortgelijke studies zijn minder eenduidig voor hoofd-halstumoren. Voor identificatie van darmtumoren en lymfomen is er een duidelijk voordeel van PET-CT ten opzichte van alleen PET, maar slechts een marginale winst ten opzichte van afzonderlijke PET- en CT-scans. Wel neemt de nauwkeurigheid van de stadiëring van deze tumoren toe met PET-CT. Bij gynaecologische tumoren biedt PET-CT vooral een verbetering in de detectie van uitzaaiingen en bij recidieven van de primaire tumoren. Betere diagnostische informatie en detectie van uitzaaiingen door PET-CT ten opzichte van PET respectievelijk CT worden gerapporteerd voor borstkanker. Met de bovengenoemde cholineverbindingen kunnen alle prostaattumoren worden aangetoond, al is de lokalisatie en uitgebreidheid daarvan niet altijd erg nauwkeurig. Ten slotte is er duidelijke winst door PET-CT bij de detectie van tumoren met een onbekende oorsprong, zowel ten opzichte van PET en CT afzonderlijk als ten opzichte van beide beelden uit aparte scanners (Brady et al., 2008).

Binnen de cardiologie wordt met PET doorbloeding in beeld gebracht. Hiervoor worden $^{13}\text{NH}_3$ en H_2^{15}O gebruikt (Brady et al., 2008) of ^{82}Rb (Lucignani, 2008). Het gaat daarbij vooral om perfusiescans van de hartspier (myocard), functie- en volumeonderzoek aan de hartkamers en in combinatie met CT om de detectie van obstructies in de coronaire vaten.

Omdat de hersenen grotendeels hun energie uit suikers halen, is FDG-PET ook zeer geschikt om de hersenfunctie in beeld te brengen. Meer specifiek wordt deze methode toegepast om Alzheimer vast te stellen, bepaalde typen hersentumoren (gliomen) op te sporen en om bepaalde vormen van epilepsie aan te tonen.

Ten slotte kan FDG-PET in sporadische gevallen ook bij ontstekingen worden gebruikt. Ook daarbij gaat het om accumulatie van FDG bij de ontstekingshaard. Dit wordt toegepast bij patiënten met koorts waarvan de oorzaak onbekend is, bij verspreide ontstekingen waarvan de primaire locatie bepaald moet worden en bij botontstekingen van onbekende origine (Von Schulthess & Hany, 2008).

In een studie van ZonMW, 'PET gepast gebruik(t)' (2007), wordt een overzicht gegeven van de toepassing van PET en PET-CT in Nederland (zie Tabel 3). Uit de tabel blijkt dat het in meer dan 50% van de gevallen om longtumoren gaat en dat neurologische en cardiologische indicaties ieder slechts ongeveer 1% van de scans voor hun rekening nemen.

Tabel 3 Overzicht van het gebruik van PET(-CT) voor verschillende indicaties

Indicatie		%
1	Niet-kleincellig longcarcinoom/ Solitaire perifere longhaarden	53,4%
2	Colorectaal carcinoom	9,9%
3	Maligne lymfomen	9,0%
4	Hoofd/halstumoren	4,1%
5	Melanoom	2,9%
6	Onbekende primaire tumor	2,3%
7	Febris eci (incl koorts bij neutropenie)	2,3%
8	Mammacarcinoom	1,9%
9	Totaal overige oncologische indicaties	1,8%
10	Oesofaguscarcinoom*	1,5%
11	Schildkliercarcinoom	1,2%
12	Gynaecologische tumoren	1,2%
13	Neurologische indicaties	1,1%
14	Tumoren van urinewegen/testis	1,0%
15	Glioom	1,0%
16	Cardiologische indicaties	0,9%
17	Sarcoom	0,7%
18	Pancreascarcinoom	0,5%
19	Gastro Intestinale Stroma Tumor*	0,5%
20	Overige indicaties	2,8%
Totaal		100,0%

(bron: ZonMW, 2007)

De ZonMW-studie (ZonMW, 2007) merkt verder op dat de landelijke richtlijn voor PET(-CT) deze scans alleen voorschrijft bij (verdenking op) niet-kleincellig longcarcinoom. Bovendien is de kosteneffectiviteit daarnaast alleen aangetoond voor colorectale levermetastasen. De doelmatigheid van PET(-CT) moet volgens ZonMW nog onderzocht worden voor dementie, infecties, lymfoomstadiëring en de evaluatie van borstkanker. Dit sluit deels aan bij de aanbevelingen van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG, 2007) waarin wordt opgemerkt dat de meerwaarde van PET bij neurodegeneratie (waaronder dus dementie) omstreden is. Tevens merkt de NVNG op dat PET minder geschikt

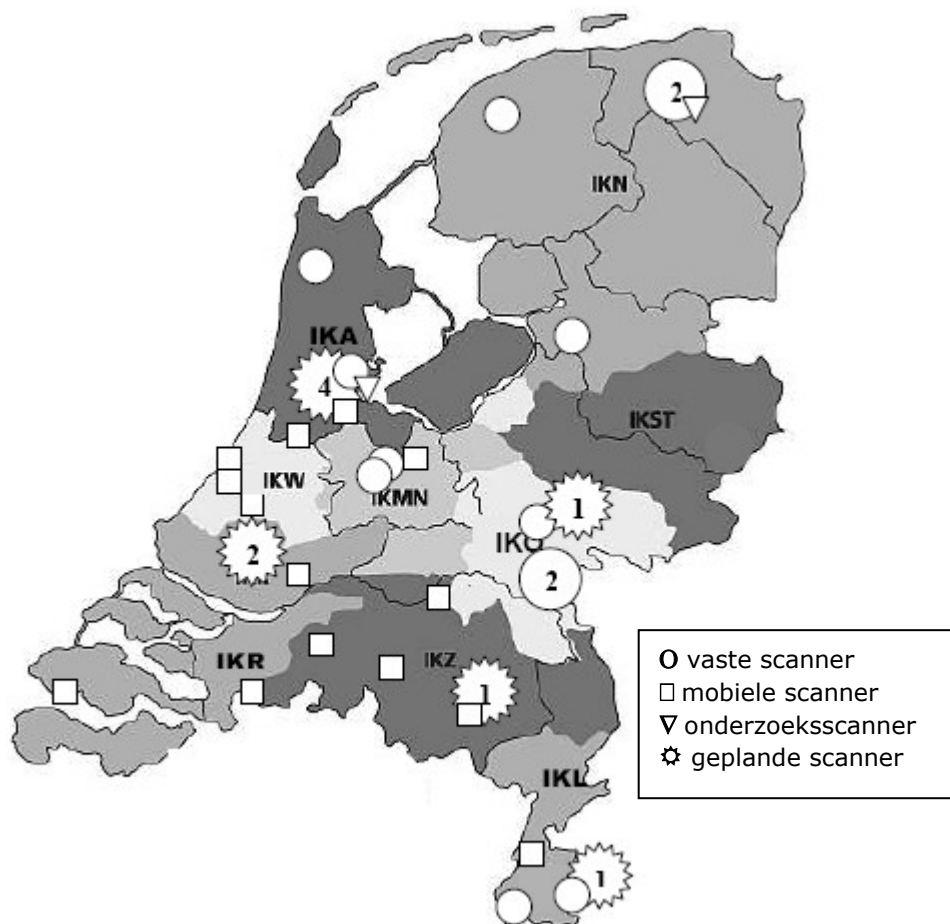
is voor de diagnose van hersentumoren. Ook worden de volgende kanttekeningen geplaatst: (1) de sensitiviteit van FDG-PET is laag bij patiënten die diabetes hebben; (2) genezende wonden en helende botten kunnen leiden tot misinterpretaties en (3) PET scans moeten niet vlak na chemo- of radiotherapie worden gemaakt (respectievelijk, binnen twee weken en binnen vier maanden).

Biersack (2009) maakt een vergelijking van de indicaties die in de Verenigde Staten door de ziektekostenverzekering (Medicare) vergoed worden en die welke in Duitsland vergoed worden (zie zijn Tabellen 1 en 2). In de VS gaat het om de indicaties Alzheimer, borstkanker, darmkanker, slokdarmkanker, hoofd-halstumoren, longkanker, lymfomen, melanomen, schildklierkanker, epilepsie en myocardaandoeningen. In Duitsland betreft het louter kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom. De auteur geeft aan dat de indicaties die in Duitsland vergoed worden te beperkt zijn en te ver achter lopen bij de praktijk waarin PET al voor veel meer indicaties gebruikt wordt. In dit verband is het vermeldenswaardig dat de IAEA onlangs een onderzoek naar 'appropriate use' van FDG-PET heeft afgerond (IAEA, 2010a). Voor 21 typen kanker is nagegaan in welke stadia (diagnose, stadiëring, response op therapie, etc.) FDG-PET een geschikte techniek is. Dit blijkt het geval bij diverse stadia van longkanker, lymfomen, melanomen, eierstok- en baarmoederhalskanker, hoofd-halstumoren, (slok)darm- en maagtumoren, keel- en neustumoren en schildklierkanker. Een opvallende conclusie is dat FDG-PET in het algemeen niet geschikt wordt geacht voor de diagnose van diverse tumoren, maar dus wel in andere stadia. De geschiktheid reikt dus volgens de IAEA veel verder dan de Nederlandse richtlijn. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de snelle ontwikkelingen op het gebied van PET-CT. In de tijd tussen de ZonMW-studie (2007) en de NVNG-aanbevelingen (2007) enerzijds en het IAEA-onderzoek (2010a) anderzijds zijn vele nieuwe studies naar specifieke toepassingen van PET-CT en de gevoeligheid, specificiteit en nauwkeurigheid daarvan verschenen. In de medische praktijk wordt die nieuwe wetenschappelijke literatuur op de voet gevolgd. Daarmee loopt de praktijk dus voor op de richtlijnen.

Samenvattend kan dus gesteld worden dat sinds de ZonMW-studie van 2007 ten minste twee studies (Biersack, 2009; IAEA, 2010a) aangeven dat PET-CT zijn sporen inmiddels voor veel meer indicaties dan louter niet-kleincellig longcarcinoom heeft verdiend. Met name de IAEA-review (2010a) geeft een zeer gedetailleerd overzicht van de huidige state-of-the-art in FDG-PET en zou als basis voor nieuwe richtlijnen gebruikt kunnen worden.

5 PET-CT in Nederland

De introductie van PET en PET-CT is in Nederland razendsnel verlopen. In 2000 stonden er nog slechts 3 PET scanners in Nederlandse ziekenhuizen. In het najaar van 2003 werd, slechts twee jaar na de wereldwijde introductie, in Nederland de eerste PET-CT scanner geïnstalleerd in Maastricht. In 2005 waren er al 16 PET(-CT)-scanners operationeel in Nederland. Voor het einde van 2006 zouden dat er al 24 hebben moeten zijn (ZonMW, 2007). Figuur 10 geeft een overzicht van de toenmalige verdeling van PET(-CT)-capaciteit over de Integrale Kanker (IK)-regio's (ZonMW, 2007). Inmiddels worden in de meest recente enquête onder ziekenhuizen (2009) ten behoeve van het Informatiesysteem Medische Stralingstoepassingen 44 PET- of PET-CT-scanners gerapporteerd.



(bron: ZonMW, 2007)

Figuur 10 Verdeling van PET(-CT)-scanners over de IK-regio's in 2005/2006

De prijs van een PET-CT-scanner is volgens ZonMW (2007) ongeveer 2,5 miljoen euro, maar daar komen nog verbouwkosten (ongeveer 10%) bij. De kosten van een scan lopen uiteen van ongeveer 700 tot 1600 euro. De Wever et al. (2009) schatten de prijs van een PET-CT-systeem op 1,5-1,8 miljoen dollar (momenteel 1,2-1,4 miljoen euro), maar IAEA (2010b) meldt aanschafkosten

van 2,2 miljoen euro en scankosten van bijna 1000 euro (zie Tabel 4). De scankosten worden voor een belangrijk deel door de kosten van de radiofarmaca bepaald: een dosis ^{18}F -FDG kost ongeveer 250 euro. Een eigen cyclotron kan die kosten reduceren, maar de bouw daarvan kost ongeveer 2,2 miljoen euro (ZonMW, 2007). Momenteel staan in Nederland cyclotrons bij de Technische Universiteit Eindhoven (één voor zowel experimenten als de productie van radiofarmaca), het Medisch Centrum van de Vrije Universiteit in Amsterdam (vier stuks voor productie van radiofarmaca), het Kernfysisch Versneller Instituut van de Rijksuniversiteit Groningen (één voor experimenten) en in de Medical Valley te Petten (twee stuks voor productie van radiofarmaca). In 2011 wordt er één geplaatst bij het Medisch Centrum Alkmaar.

In Tabel 4 staat een vergelijking van de kosten van PET-CT met een aantal andere modaliteiten. Daaruit blijkt dat de kosten van een PET-CT-scan ongeveer het viervoudige van een MRI-scan zijn en het tienvoudige van een CT-scan.

Tabel 4 Kosten van PET-CT vergeleken met andere modaliteiten Voor de berekening van de kosten per scan is uitgegaan van een afschrijving van de apparatuur over 7 jaar. Bij de kosten van de 'Consumables' is per abuis de vermenigvuldiging met 1000 weggevallen

Imaging	Equipment cost (€ × 1000)	Siting cost (€ × 1000)	Annual cost (€ × 1000)	Consumables (€)	Annual throughput	Cost/scan (€)
PET/CT	2200	750	1177	400	2000	996
Scintigraphy	490	60	419	50	2000	262
MRI	975	250	720	40	3000	234
CT	750	100	572	30	5000	103
Ultrasound	135	—	144	40	2000	91

(bron: IAEA, 2010b)

ZonMW (2007) zet vraagtekens bij de PET(-CT)-capaciteit in Nederland. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) stelt in haar Staat van de Gezondheidszorg (IGZ, 2008) zelfs dat er sprake is van overcapaciteit. Voor die indicaties waarvoor PET(-CT) zich volgens ZonMW bewezen heeft, zijn jaarlijks bijna 18.000 scans nodig. Als per scanner ruim 2000 scans gemaakt worden (wat volgens zowel ZonMW als IAEA haalbaar zou moeten zijn) dan heeft Nederland voldoende aan slechts negen scanners. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat die scanners dan wel volledig voor PET-patiëntendiagnostiek moeten worden gebruikt en niet voor wetenschappelijk onderzoek of voor aparte CT-scans.

Recente input voor het Informatiesysteem Medische Stralingstoepassingen (binnenkort op www.rivm.nl/ims) laat zien dat er in 2009 ruim 42.000 PET(-CT)-scans zijn gemaakt, aanzienlijk meer dan door ZonMW begroot, maar nog altijd vrij weinig voor het aantal beschikbare scanners. Vergeleken met de rest van West-Europa heeft Nederland per miljoen inwoners één van de hoogste aantallen scanners (COCIR, 2009). Gemiddeld is er per miljoen inwoners in West-Europa 1,1 PET(-CT)-scanner. In België is geconcludeerd dat er sprake is van overcapaciteit met een lager aantal scanners per miljoen inwoners dan er nu

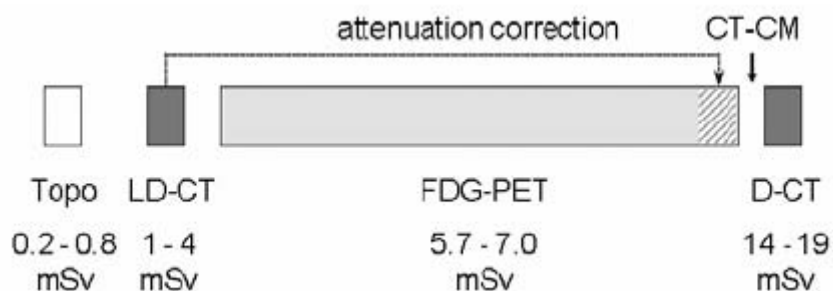
in Nederland staat. Daar staat tegenover dat het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) het aantal benodigde scanners in 2005 al op 16-33 raamde (ZonMW, 2007). Daarbij werd wel uitgegaan van 1250 scans per apparaat per jaar. IAEA heeft onlangs een document uitgebracht dat uitgebreid ingaat op de planning van een PET-centrum (IAEA, 2010). In de appendix van dat document wordt ook voorgerekend hoeveel scanners er nodig zijn uitgaande van een bepaalde incidentie van kanker. Voor West-Europa wordt berekend dat in eerste instantie één scanner per miljoen inwoners genoeg is (om de ondergrens van het aantal geschatte scans te halen), maar dat dit na verloop van tijd oploopt tot 2 à 2,5 per miljoen inwoners (om het gemiddelde aantal geschatte scans te halen). Voor Nederland zou dat neerkomen op 32 à 40 scanners. De IAEA gaat echter wel uit van 2000 scans per scanner per jaar hetgeen voor Nederland neer zou komen op ongeveer 64.000 tot 80.000 scans. Dit aantal wordt dus geenszins gehaald.

ZonMW vraagt zich af of het aanbod van PET-CT in dit geval extra vraag creëert en of de brede verspreiding geen negatieve weerslag heeft op de kwaliteit van de diagnostiek. Daarom worden de volgende aanbevelingen gedaan: (1) er moeten richtlijnen en protocollen voor PET(-CT)-scans komen, (2) er moet een landelijke registratie van scans komen die buiten de richtlijnen om worden gemaakt, (3) er is onderzoek nodig naar de doelmatigheid van scans voor indicaties waarvoor de effectiviteit niet bewezen is, (4) er is goede scholing van personeel nodig om te werken met deze nieuwe modaliteit en (5) radiologen en nucleair geneeskundigen moeten nauwer samenwerken op dit gedeelde specialisme.

6 Doses ten gevolge van PET-CT-scans

Een belangrijk aandachtspunt bij PET-CT is de blootstelling van het personeel en de patiënt aan ioniserende straling (röntgen- en gammastraling). Om de blootstelling van het personeel te beperken, moet goed worden nagedacht over de inrichting van de PET-CT-faciliteit zodat enerzijds bij het inbrengen van radiofarmaca de afscherming optimaal is en de blootstellingsduur zo kort mogelijk en anderzijds het contact met de besmette patiënt zo gering mogelijk is. Besmette patiënten moeten ook niet in contact kunnen komen met andere patiënten en/of bezoekers (IAEA, 2010b).

Voor de blootstelling van de patiënt geldt dat zowel PET als CT modaliteiten zijn die kunnen leiden tot hoge doses. De combinatie van beide zou dus zeer hoge doses voor de patiënt kunnen betekenen. Als de gemiddelde doses van PET en CT in Nederland voor 2008 worden opgeteld dan is de totale gemiddelde effectieve dosis 10,6 mSv (www.rivm.nl/ims). Het geheel is in dit geval echter niet de som der delen: omdat de CT-scan voor de PET-verzwakkingscorrectie kan worden gebruikt, hoeft er geen PET-transmissiescan gemaakt te worden. Bovendien hoeft er, indien de CT-scan alleen voor grootschalige anatomie gebruikt wordt of alleen om de verzwakkingscorrectie uit te kunnen voeren, geen hoge blootstelling voor de CT-scan gebruikt te worden (ImpACT, 2004; IAEA, 2008; UNSCEAR, 2010). Leide-Svegborn (2010) berekent voor de Zweedse praktijk een totale effectieve dosis van 10 mSv voor een ^{18}F -FDG PET-CT-scan. Khamwan et al. (2010) bepaalt voor de Thaise praktijk gemiddeld over 35 scans een dosis van 4,40 mSv voor het FDG-PET-deel en 14,45 mSv voor het CT-deel, oftewel 18,85 mSv in totaal. Kemerink (2006) komt voor een PET-CT hele lichaamsscan met ^{18}F -FDG uit op 20 mSv. Indien een hoge resolutie CT-scan nodig is waarbij ook nog eens van een contrastmiddel gebruik wordt gemaakt dan kan de totale effectieve dosis flink oplopen. In dat geval kan er namelijk een aparte lage dosis CT-scan nodig zijn voor de PET-verzwakkingscorrectie (als het contrastmiddel leidt tot artefacten in de correctie) en bovendien is de bijdrage van de hoge resolutie CT-scan dan veel hoger. In Figuur 11 wordt aangegeven dat de totale effectieve dosis dan in extreme gevallen meer dan 30 mSv zou kunnen bedragen (IAEA, 2008). Met name de verschillende CT-scans dragen bij aan die hoge dosis. Uit een enquête van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) en de European Society of Radiology (ESR) blijkt dat hoge resolutie CT-scans met contrast nog niet heel vaak worden gemaakt als onderdeel van een PET-CT-procedure (slechts een kwart van de respondenten geeft aan in meer dan de helft van de gevallen), maar tevens dat de verwachting is dat dit aandeel gaat groeien (Cuocolo & Breatnach, 2010).

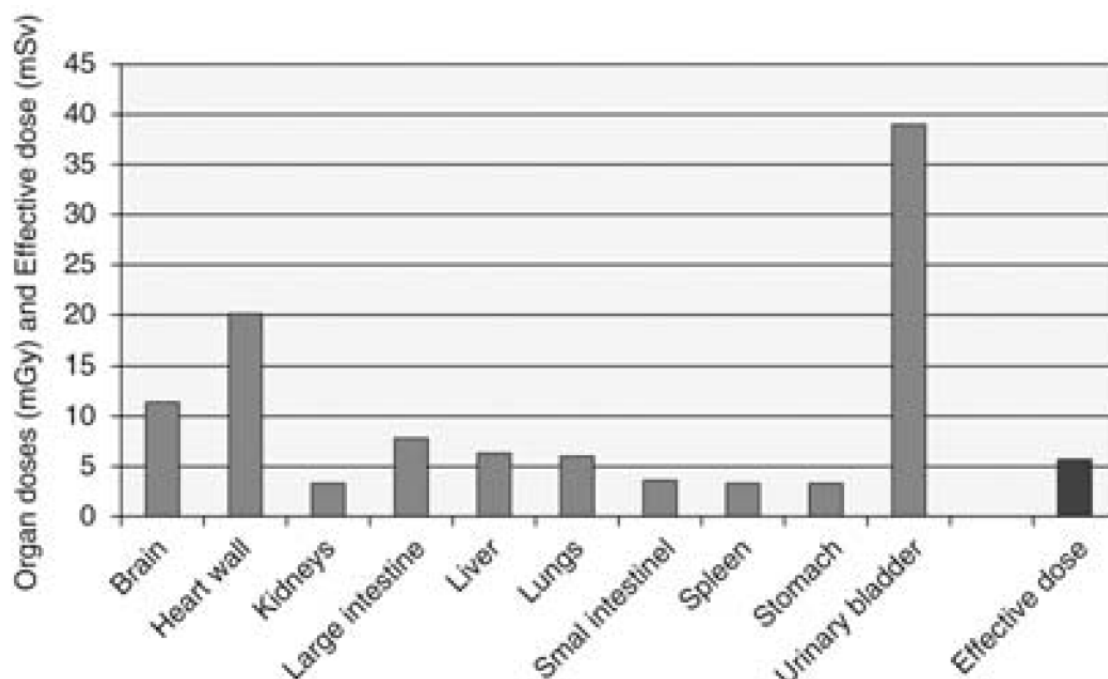


(bron: IAEA, 2008)

Figuur 11 Grafische weergave van de dosisbijdragen van de verschillende onderdelen van een PET-CT-scan waarbij voor de diagnostische CT scan (D-CT) een CT contrastmiddel wordt gebruikt (CT-CM). Naast de bijdragen van de D-CT en PET scans zijn er bijdragen van een lage dosis CT scan (LD-CT) voor de verzwakkingscorrectie van de PET scan en een topogram scan (om vooraf optimale CT parameters vast te stellen)

De PET-dosis wordt bepaald door de hoeveelheid ingebrachte activiteit. Volgens de aanbevelingen van de NVNG (2007) is dat voor FDG-PET maximaal 400 MBq. Dit leidt voor een patiënt van 70 kg tot een dosis van $400 \text{ MBq} \times 19 \text{ } \mu\text{Sv/MBq} = 7,6 \text{ mSv}$ (ICRP, 1999). In de Nederlandse praktijk wordt gemiddeld slechts 248,8 MBq toegediend (De Waard & Stoop, 2010) hetgeen leidt tot een effectieve dosis van 4,73 mSv. Figuur 12 laat zien hoe de dosis over de verschillende organen verdeeld wordt. Aangezien de blaas de hoogste orgaandosis ontvangt, kan de effectieve dosis gereduceerd worden door de patiënt veel te laten drinken om de radioactiviteit weer snel uit te kunnen plassen (IAEA, 2008).

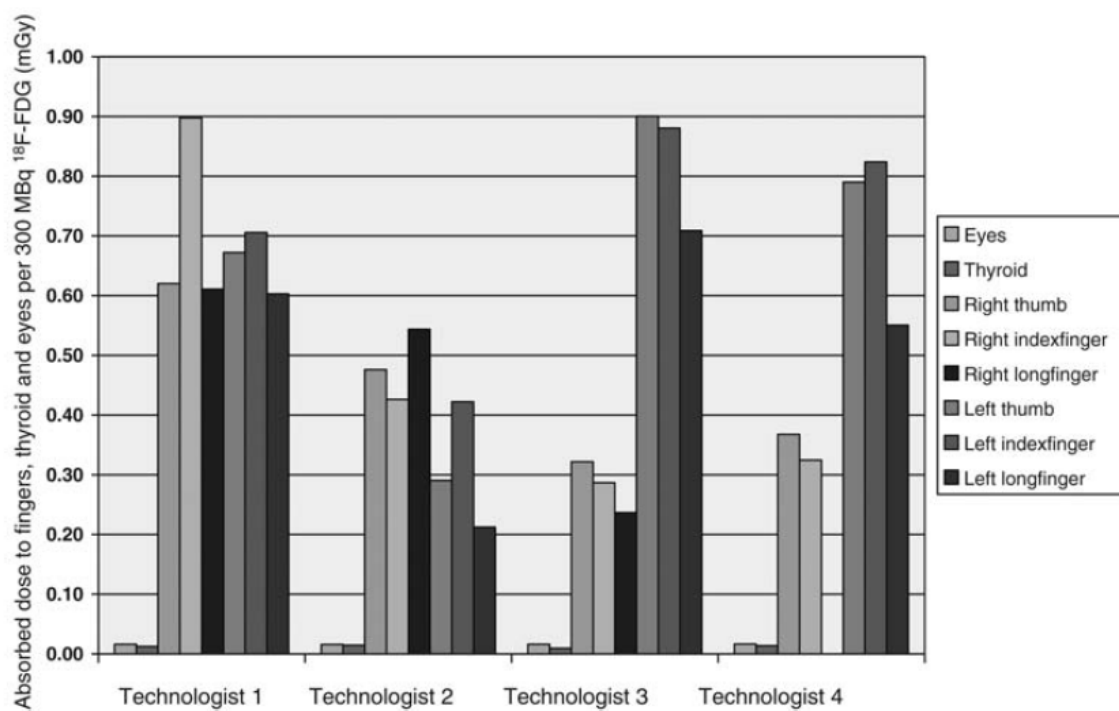
Leide-Svegborn (2010) besteedt speciale aandacht aan de doses voor het ongeboren kind en kinderen die borstvoeding krijgen. In het eerste geval moet het stralingsrisico goed worden afgewogen tegen het risico om een diagnose te missen. De totale PET-CT-dosis voor de foetus kan ongeveer 15-50 mGy bedragen. In het tweede geval zijn bij een normale borstvoedingscyclus van vier uur geen extra maatregelen nodig. De radioactiviteit komt slechts voor een klein deel in de moedermelk en de totale effectieve dosis voor het kind wordt geschat op 0,20 mSv. Het is wel verstandig lichamelijk contact met het kind de eerste paar uur na injectie van de radioactiviteit te vermijden.



(bron: Leide-Svegborn, 2010)

Figuur 12 Berekende geabsorbeerde orgaandoses (mGy) en de totale effectieve dosis (mSv) ten gevolge van een geïnjecteerde activiteit van 300 MBq ^{18}F -FDG

De doses die het personeel oploopt, zijn voornamelijk afkomstig van het hanteren van de radioactiviteit en contact met de patiënt na injectie daarvan. Figuur 13 laat zien hoe die doses over de verschillende organen verdeelt zijn voor vier verschillende laboranten. Op basis hiervan schat Leide-Svegborn (2010) de jaardoses op 250-400 mSv voor de vingers, dicht bij de ICRP-dosislimiet voor de vingers van 500 mSv/jaar (ICRP, 2007). Die doses zouden gereduceerd kunnen worden door een automatisch injectiesysteem te gebruiken of de PET-procedures over de laboranten te spreiden. De lichaamsdosis voor een laborant ten gevolge van de gehele PET-procedure (inclusief begeleiding van de patiënt) is ongeveer 2 mSv/jaar volgens Leide-Svegborn (2010). Dit komt vrij goed overeen met de jaardosis die door Kemerink (2006) op 2,8 mSv wordt geschat. IAEA (2008) schat die dosis veel hoger op 8 mSv voor het hele lichaam en 65 mSv handdosis. Om de dosis voor het personeel te beperken zijn speciale houders voor de radiofarmaca nodig die 511 keV gammastraling afschermen alsook speciale naaldbeschermers en pincetten voor het hanteren van de radioactiviteit. Leide-Svegborn (2010) merkt op dat een standaard loodschort met 0,5 mm loodequivalent geen significante dosisreductie geeft bij PET-procedures. Het personeel kan beter zo veel mogelijk afstand tot de patiënt houden.



(bron: Leide-Svegborn, 2010)

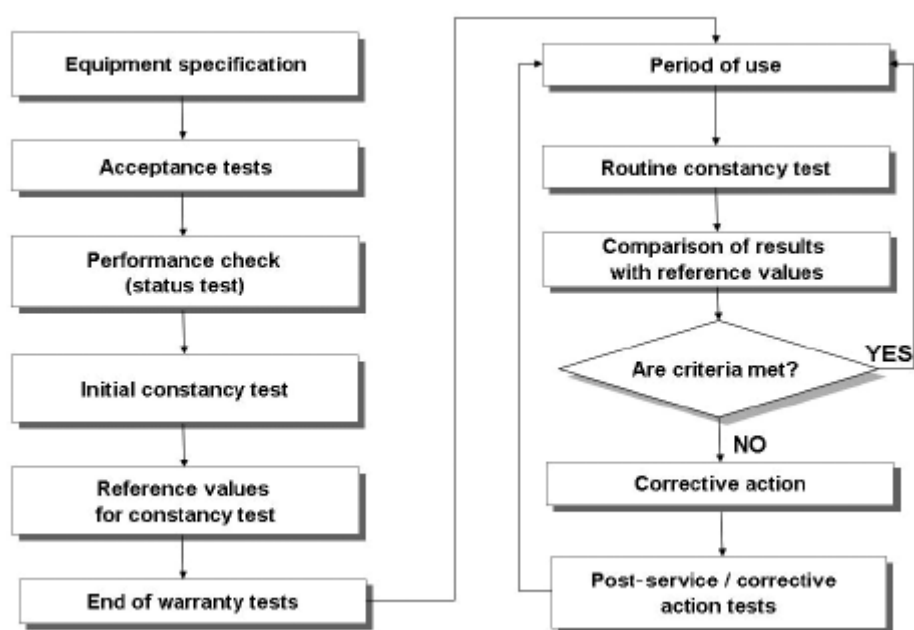
Figuur 13 Gemeten doses opgelopen door vier laboranten bij het hanteren (prepareren, injecteren en afvalverwerking) van 300 MBq ^{18}F -FDG

7 Kwaliteitsborging van PET-CT

Kwaliteitsborging omvat alles wat nodig is om een bepaalde standaard te garanderen. Dat gaat veel verder dan alleen het testen van apparatuur, maar beslaat ook de scholing van personeel, de invoering van een kwaliteitssysteem, het opstellen en uitvoeren van protocollen, het vastleggen van verantwoordelijkheden, etc. (zie ook Bijwaard en Brugmans, 2004; Bijwaard en Stoop, 2007). Specifiek voor een technisch complexe modaliteit als PET-CT zijn echter de verschillende testen die de juiste werking van de apparatuur dienen te waarborgen. Daarom wordt daar vooral in dit hoofdstuk op ingegaan.

Boellaard et al. (2009) geven de richtlijnen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) voor het uitvoeren van een PET-CT-scan met FDG. Daarbij wordt ingegaan op mogelijke indicaties voor een scan, voorbereiding van de patiënt, benodigde klinische informatie, blootstelling aan straling, het uitvoeren van de scan, beeldreconstructie, verslaglegging en kwaliteitscontroles. Dit artikel geeft aldus een aardig overzicht van wat er komt kijken bij de daadwerkelijke scanprocedure en dit heeft raakvlakken met de kwaliteitsborging.

In 2009 heeft de IAEA een uitgebreid rapport over kwaliteitsborging van PET en PET-CT uitgebracht (IAEA, 2009). Dit hoofdstuk is daar grotendeels op gebaseerd. Het IAEA-document bouwt voort op het NEMA-NU2-2007-document (NEMA, 2007) dat louter voor PET bestemd was en behandelt zowel het acceptatietraject als de routinecontroles (zie Figuur 14).

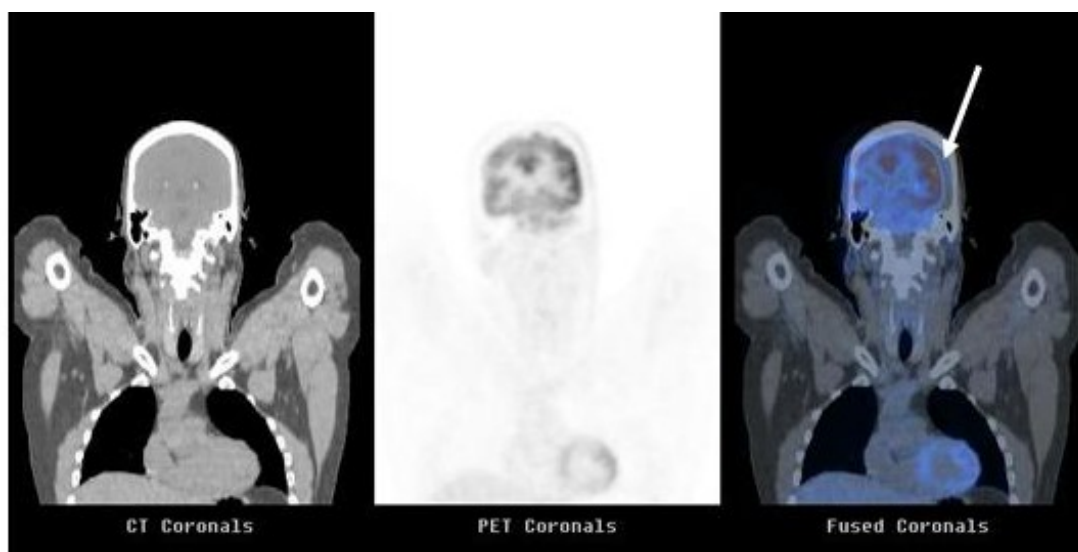


(bron: IAEA, 2009)

Figuur 14 Kwaliteitsborgingsschema voor medische beeldvormende apparatuur zoals PET-CT

De IAEA vindt het belangrijk dat de acceptatietesten niet door de leverancier maar door een klinisch fysicus van het ziekenhuis worden uitgevoerd. In de praktijk kan dit moeilijk te realiseren zijn, omdat deze klinisch fysicus verstand van zowel een radiologische discipline (CT) als van een nucleair geneeskundige discipline (PET) moet hebben. Als de scanner daarnaast ook nog voor de planning van radiotherapeutische behandelingen zal worden gebruikt, moet de klinisch fysicus ook daar het nodige van weten. In dit verband heeft de UK PET-CT advisory board een lijst met competenties opgesteld voor klinisch fysici en laboranten die met PET-CT werken (UK PET-CT advisory board, 2006). De lijst omvat op hoofdlijnen voor de klinisch fysicus: scantechnologie, productie van radiofarmaca, FDG en andere tracers, indicatiestelling, regelgeving, specificaties voor nieuwe apparatuur, scanprocedures en stralingsbescherming. Voor de laborant gelden grotendeels dezelfde hoofdlijnen voor wat betreft kennis, maar enkele specifieke praktische aanvullingen: patiëntenzorg, PET-kalibratie, bereiding van toe te dienen radioactieve stoffen, injectie van stoffen, dagelijkse kwaliteitscontroles, bediening van de PET-CT, beeldreconstructie en -verwerking, data-archivering en de uitvoering van scans.

De inhoud van het PET-deel van de acceptatietest bestaat volgens de IAEA (2009) uit bepalingen van: ruimtelijke resolutie, gevoeligheid, verstrooiing en het aantal random en gemiste coïncidenties, eventueel de energieresolutie (voor PET-scanners met verzwakkingscorrectie gebaseerd op gedetecteerde niet-coïncidente fotonen), beeldkwaliteit samen met verzwakkings- en verstrooiingscorrecties en eventueel de resolutie van de coïncidentietiming (zie hoofdstuk 8). Alle testen en de benodigde materialen staan uitgebreid beschreven in het gratis verkrijgbare (te downloaden) IAEA-document (IAEA, 2009). De meeste testen zijn gebaseerd op het (niet gratis verkrijgbare) NEMA-NU2-2007-document (NEMA, 2007). Het CT-deel van de acceptatietesten bestaat uit bepalingen van: verstrooiing en afscherming, laseruitlijning, uitlijning van ligbank en nauwkeurigheid van de positie daarvan alsmede van het topogram, visuele inspectie en review, afbeeldingsprofiel en -breedte, hoog contrast-modulatie, halfwaardedikte en buisspanning, dosis samen met ruis en uniformiteit, CT-getal en elektronendichtheid van diverse materialen. Ten slotte worden nog de volgende acceptatietesten voor de combinatie van PET en CT aanbevolen: de bepaling van de nauwkeurigheid van de beeldregistratie (zie ook Figuur 15) en de evaluatie van de visuele afbeelding en een geprinte versie daarvan.



(bron: <http://www.med.harvard.edu/JPNM/chetan/artifacts/motion/case.html>)

Figuur 15 Voorbeeld van een mislukte beeldregistratie. Links het CT-beeld, in het midden het PET-beeld en rechts het gefuseerde PET-CT-beeld. In dit geval is het hoofd bewogen tussen de PET- en CT-scan (zie witte pijl voor misregistratie)

Busemann Sokole et al. (2010a) behandelt namens het Physics Committee van de EANM eveneens acceptatietesten voor PET-CT-scanners. In Tabel 4 van dat artikel wordt het volgende overzicht gegeven voor het PET-deel: fysieke inspectie, controle computer tijd en datum en de NEMA NU 2-testen voor: gevoeligheid, uniformiteit, ruimtelijke resolutie, telsnelheid en beeldkwaliteit. Deze testen komen grotendeels overeen met wat de IAEA (2009) voorstelt, maar bieden ook nog wat aanvullingen. Er wordt helaas niet in detail op de inhoud van de testen ingegaan.

De aanbevelingen van de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG, 2007) gaan ook in op de kwaliteitsborging van PET(CT) al gaat het hier om voorlopige aanbevelingen. Er wordt een procedure voor het afregelen van de scanner gegeven alsmede testen voor dagelijkse kwaliteitscontroles. Testen die bij acceptatie moeten worden uitgevoerd zijn gebaseerd op de NEMA-testen. De testen omvatten kalibratie (bij kwantitatief gebruik), uniformiteit, coregistratie, ruimtelijke resolutie, gevoeligheid, telsnelheid en verstrooiing/random coïncidenties. Naast de kwaliteitsborging van de beeldvorming wordt ook gewezen op mechanische en elektrische veiligheid en het belang van goede bekijkomstandigheden en software. Extra voorzichtigheid is geboden met mobiele scanners vanwege de gevoeligheid van de systemen voor temperatuurwisselingen en externe elektromagnetische velden. Overigens merkt ZonMW (2006) op dat voor scans met mobiele systemen meer radioactieve tracer wordt gebruikt dan voor scans met vaste systemen. Met meer tracer kan er sneller gescand worden, maar dit betekent ook een hogere dosis voor zowel het personeel als de patiënt. Dit staat op gespannen voet met het principe dat de stralingsdosis As Low As Reasonably Achievable (ALARA) moet zijn.

Na acceptatie moet de kwaliteit van de PET-CT-scans worden gewaarborgd door middel van minder omvangrijke constantheidstesten. De IAEA beveelt aan om in ieder geval de controles die de fabrikant adviseert, uit te voeren. Daarnaast zou een minimaal kwaliteitscontroleprogramma gericht moeten zijn op de controle

van de beeldkwaliteit van het PET-deel, de beeldkwaliteit en de dosis van het CT-deel, de op de CT-scan gebaseerde verzwakkingscorrectie en de coregistratie van de PET- en CT-beelden. Aanbevolen testen omvatten bepalingen van: PET-detector stabiliteit, tijdsresolutie van coïncidentie (zie hoofdstuk 8), performance van de PET-CT in klinische modus, beelduniformiteit, PET-normalisatie, kalibratie van de radioactiviteitsconcentratie, kalibratie van de PET-CT-offset, beeldkwaliteit van PET en CT, CT-laseruitlijning, uitlijning van ligbank en nauwkeurigheid van de positie daarvan alsmede van het topogram, CT-getal en uniformiteit en ruis en artefacten, hoogcontrastmodulatie, kwaliteit van display en hardcopy. Ten slotte is volgens de IAEA voorzichtigheid geboden bij het gebruik van mobiele units. Belangrijk is daarbij dat duidelijk is wie waarvoor verantwoordelijk is en dat registraties van recente prestatietesten beschikbaar zijn. Ook Busemann Sokole et al. (2010b) gaan namens de EANM in op constantheidstesten van PET-CT-scanners. Aanbevolen worden: dagelijkse fysieke inspecties, dagelijkse controle van detectoren en ruwe data, checks van de uniformiteit en de telsnelheid na onderhoud of aanpassingen, halfjaarlijkse normalisatie en kalibratie, jaarlijkse testen van de ruimtelijke resolutie en NEMA NU 2-testen voor gevoeligheid (maandelijks) en beeldkwaliteit (jaarlijks). Er is wederom veel overlap tussen de voorgestelde testen, maar de verschillende bronnen vullen elkaar ook aan.

Ten slotte zijn er nog twee DIN-normen en een Nederlandse Praktijk Richtlijn (NPR) het vermelden waard: DIN 6855-4 (2004) bevat constantheidstesten voor PET-scanners en DIN EN 61675-1 (2010) gaat over karakteristieken en testcondities (tevens gepubliceerd als IEC- en NEN-norm). NPR-IEC/TR 61948-3 (NEN, 2005) bevat routinetesten voor PET-scanners.

Een belangrijk aandachtspunt bij alle beeldvormende technieken is de mogelijke afbeelding van artefacten en daaruit voortkomende misinterpretaties. Met betrekking tot mogelijke artefacten geven McDermott & Skehan (2010) een aardig overzicht. Naast bewegingsartefacten veroorzaakt door ademhaling, peristaltiek etc. gaat het vooral om artefacten ten gevolge van een verkeerde verstrooiingscorrectie die bijvoorbeeld kunnen optreden als er zich implantaten in het lichaam bevinden of als er met contrastmiddel gewerkt wordt, artefacten veroorzaakt door het verschil in 'field of view' tussen de PET-scanner (ongeveer 70 cm) en de CT-scanner (ongeveer 50 cm) waardoor vooral armen soms wel PET gescand maar niet CT gescand worden en artefacten veroorzaakt door het softwarematig aan elkaar koppelen van beelden gemaakt met verschillende bedposities (stitching). Het artikel gaat ook in op mogelijke foutpositieven veroorzaakt door FDG-opname ten gevolge van ontstekingen, na radiotherapie, na operaties, goedaardige aandoeningen etc. en foutnegatieven omdat sommige tumoren geen FDG in hoge mate opnemen. Het voordeel van PET-CT ten opzichte van PET is hierbij dat inspectie van het CT-beeld in veel gevallen de fouten direct aantoonst (Weber et al., 2008).

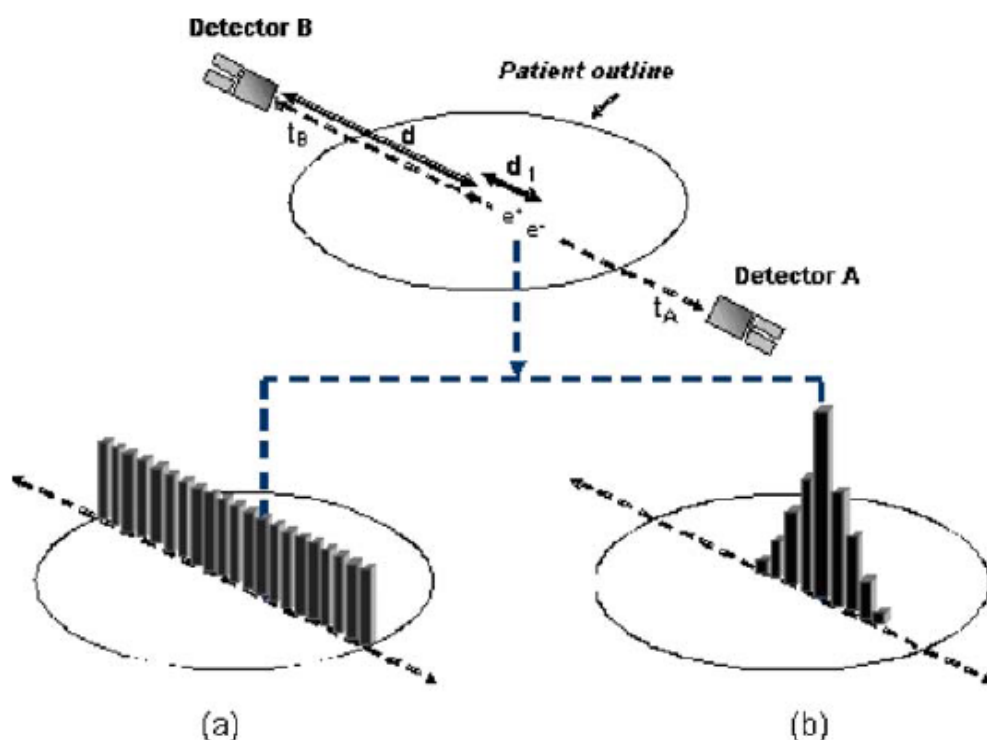
Naast de kwaliteitsborging van de apparatuur is er veel meer nodig om kwalitatief hoogwaardige PET-CT-scans te maken. In een recent artikel van Blodgett (2008) worden enkele aandachtspunten voor 'best practice' gegeven. Ten eerste is de tijd tussen toediening van het radiofarmacon en de PET-scan cruciaal. Indien FDG gebruikt wordt, duurt het enige tijd voordat het FDG in het lichaam op de plaats van bestemming is. Die tijdsduur kan variëren van 30 minuten tot drie uur, maar ligt meestal tussen 45 minuten en anderhalf uur. Idealiter moet er dan tussen anderhalf uur en twee uur na toediening gescand worden en in geen geval binnen het uur. Verder moeten misinterpretaties worden vermeden met betrekking tot de opname van FDG in zogenaamd 'brown

fat' en met patiënten met hoge glucoseniveaus in serum (diabetici bijvoorbeeld). Daarnaast moeten de bewegingsmogelijkheden van de patiënt (vooral het hoofd) beperkt worden om misregistraties tussen CT en PET te vermijden. Ook moet de toegediende activiteit beperkt blijven en niet worden verhoogd om de scantijd te reduceren. Er moet voorzichtig worden omgegaan met interpretatie van SUVs, omdat die door veel factoren worden beïnvloed en tussen PET-centra sterk variëren. Het is ook nuttig om de ongecorrigeerde PET-beelden beschikbaar te hebben om eventuele misinterpretatie van artefacten uit te sluiten. Tevens moet niet standaard een schedel-tot-bovenbeen scan gemaakt worden, maar dit moet afhangen van de individuele situatie. Indien separate, recente CT-scans beschikbaar zijn, dient de CT-scan van de PET-CT met lage dosis te worden uitgevoerd.

8 Toekomstperspectief van PET-CT

In het onderstaande worden enkele ontwikkelingen geschetst die van belang lijken te zijn voor de verdere implementatie van PET-CT als beeldvormende techniek. De focus ligt daarbij op de aandachtsgebieden waar nog de meeste beeldvormende winst valt te behalen.

Een belangrijke ontwikkeling van PET die al in gang gezet is staat bekend als 'Time of Flight' (TOF) PET. Bij deze techniek wordt het tijdsverschil tussen de aankomsten van twee coïncidente fotonen gebruikt om de plaats van hun ontstaan op de lijn tussen de detectoren nader te bepalen. Aangezien het verschil in weglengte tussen de fotonen minder dan een meter is, is het tijdsverschil kleiner dan $1/(3 \times 10^8)$ s, oftewel kleiner dan ongeveer 3 ns. Voor de bepaling van zulke kleine tijdsverschillen zijn speciale detectoren nodig. Momenteel is het mogelijk de plaatsbepaling langs de lijn tussen de detectoren tot op ongeveer 7 cm nauwkeurig te doen. Daarmee wordt de resolutie (in de orde van 5 mm) niet hoger, maar wel de signaalruisverhouding (zie Figuur 16). In 2007 is de eerste commerciële PET-CT met TOF op de markt gekomen. Verdere ontwikkeling van dit systeem is te verwachten als snellere detectoren worden ontworpen (Mawlawi & Townsend, 2009).



(bron: Mawlawi & Townsend, 2009)

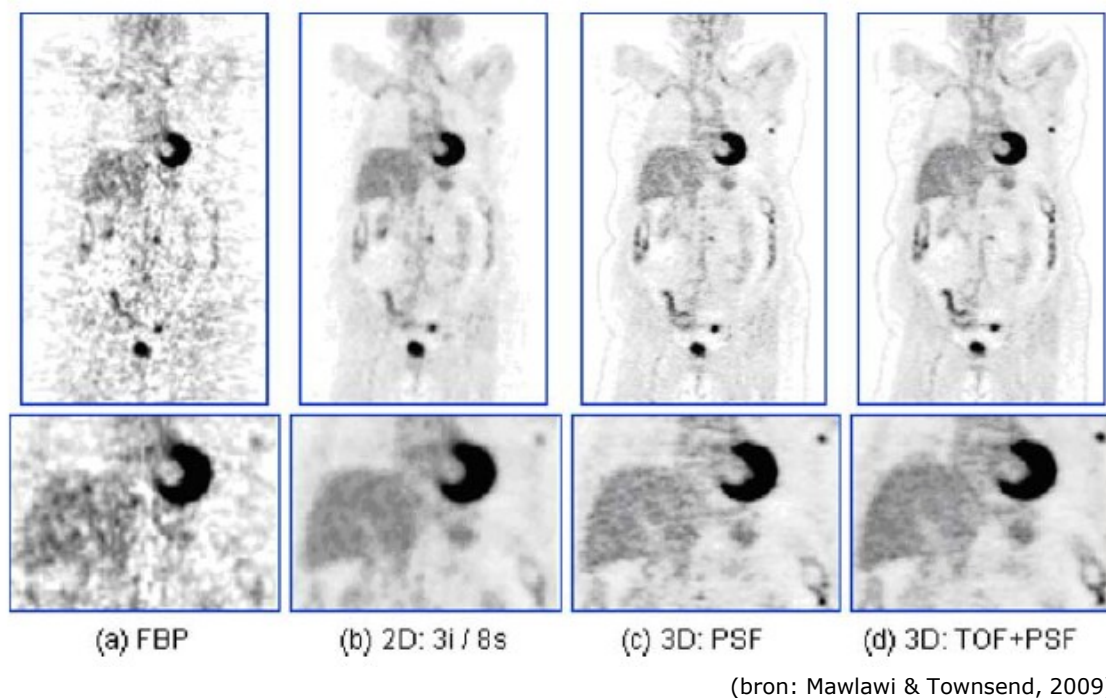
Figuur 16 Schematische weergave van het verschil tussen een PET-detectiesysteem zonder TOF-informatie (a) en met TOF-informatie (b). In het tweede geval (b) geeft de kansverdeling voor de positie van de annihilatie langs de lijn tussen de detectoren duidelijk meer informatie over de locatie dan in het eerste geval (a)

Een minder spectaculaire, maar belangrijke ontwikkeling is de uitbreiding van het aantal PET-detectorringen. Mawlawi & Townsend (2009) geven aan dat op die wijze het meest efficiënt gebruik wordt gemaakt van extra detectormateriaal én dat zo een groter deel van de geëmitteerde gammafotonen wordt gedetecteerd en dus de toegediende radioactiviteit beter wordt benut. Momenteel is de axiale afmeting van de detectorringen van de meeste PET-scanners slechts 16 cm.

Åhlström Riklund (2010) en Mawlawi & Townsend (2009) geven aan dat de ontwikkeling van PET-CT in de toekomst ook zal afhangen van de ontwikkeling van nieuwe tracers om andere metabolismen goed te kunnen afbeelden. Momenteel worden de toepassingen van PET-CT gedomineerd door het gebruik van ^{18}F -FDG. In Tabel 1 van het artikel wordt een overzicht van andere tracers gegeven.

Een belangrijk voordeel van FDG-PET-CT ten opzichte van alleen CT is dat het tumorvolume beter in beeld kan worden gebracht en dat is van invloed op de behandeling. Het is echter ook mogelijk de SUVs mee te nemen in de therapieplanning. Dit wordt nog niet op grote schaal gedaan, maar in principe geven de hoogste SUVs aan waar tumoren het meeste FDG verbruiken en dit is waar suikers worden omgezet (glycolyse) in een zuurstofarme omgeving (hypoxia). Dit lijken tevens de tumordelen te zijn die het meest resistent zijn tegen röntgenstraling. Er zou dus in principe gezondheidswinst te behalen kunnen zijn door deze delen een hogere dosis te geven (Brady et al., 2008).

Een andere ontwikkeling die wellicht nog tot verdere verbetering van de PET-beelden leidt, is de vooruitgang in (3D) reconstructiealgoritmen. Figuur 17 laat zien hoe die vooruitgang de laatste jaren de afbeeldingskwaliteit heeft verbeterd.



Figuur 17 Doorsneden uit PET-opnames berekend met verschillende reconstructiealgoritmen

Omdat een PET-scan nog immer relatief veel tijd kost, zijn bewegingsartefacten ten gevolge van ademhaling en hartslag niet geheel uit te sluiten. Een recente ontwikkeling die daar op inspeelt staat bekend als 4D PET. Daarbij worden de delen van de PET-opnames in dezelfde stadia van de bewegingscyclus bij elkaar geteld. Voor elk stadium wordt een apart PET-beeld gegenereerd, waardoor de verandering van het PET-beeld over de cyclus in kaart wordt gebracht. De afzonderlijke beelden hebben vanzelfsprekend een lagere signaalruisverhouding dan het gesommeerde 3D PET-beeld (omdat er minder fotonen per stadium beschikbaar zijn), maar geven betere informatie op plaatsen die bewogen hebben. Er zijn al methoden beschikbaar om de afzonderlijke beelden te assembleren in een totaalbeeld, maar daar valt nog winst te behalen.

Wellicht de meest urgente verbetering waar behoefte aan is, betreft de resolutie van de PET-scan. Die is met ongeveer 5 mm laag, zeker vergeleken met CT. Er zijn grofweg twee mogelijkheden: (1) verdere verkleining van de detectorelementen en (2) modellering van alle beperkende factoren, zoals de weglengte van de positronen en de afwijking van colineariteit van de gammafotonen (Mawlawi & Townsend, 2009). Bij dit laatste punt moet worden opgemerkt dat hoe kleiner de diameter van de PET-tunnel, hoe kleiner de absolute afwijking is. In dat opzicht is het voor de gemiddelde patiënt enigszins zorgwekkend dat PET-fabrikanten de tunneldiameter steeds groter maken om dikkere patiënten te kunnen scannen.

Een van de meest uitdagende ontwikkelingen in beeldvorming is die van PET-MRI (zie ook Pichler et al., 2008). In haar Staat van de Gezondheidszorg meldt IGZ van deze techniek hoge verwachtingen te hebben voor het vroegtijdig opsporen van tumoren en uitzaaiingen (IGZ, 2008). Alhoewel dit eigenlijk buiten de scope van dit rapport valt, is het met het oog op de toekomst van PET-CT nuttig hier aandacht aan te besteden. Voordelen van MRI zijn onder andere een betere afbeelding van zachte weefsels, mogelijkheden voor functieonderzoek en natuurlijk dosisreductie omdat voor de MRI geen ioniserende straling gebruikt wordt. De combinatie van PET met MRI is lastig omdat de PMT van de PET gevoelig zijn voor magnetische velden en tevens de PET-detectoren kunnen interfereren met de MRI-beeldvorming. Met de nodige aanpassingen is dit echter in een experimentele opstelling wel gelukt. Siemens heeft zelfs inmiddels een eerste prototype voor klinische hersenscans ontwikkeld in samenwerking met de Universiteit van Tübingen (Zaidi et al., 2010). Een andere oplossing voor interferentieproblemen is de PET- en MRI-delen ruimtelijk te scheiden. Philips heeft inmiddels twee van zulke scanners in klinieken neergezet (zie Figuur 18).

In principe kunnen PET en MRI simultaan gebruikt worden (met PET-detectoren in de MRI) wat als voordeel heeft dat fusie van de beelden nooit wordt gehinderd door bewegingsartefacten. Bovendien wordt de afstand die positronen afleggen vóór annihilatie door de sterke magneetvelden beperkt, waardoor de resolutie toeneemt. Volgens Zaidi et al. (2010) neemt de PET-resolutie 20-30% toe in magneetvelden van 7-10 T. Een probleem is nog de verzwakkingscorrectie van de PET, die is lastig te baseren op de MRI-scan (Mawlawi & Townsend, 2009; Zaidi et al., 2010).



(bron: www.mtbeurope.info/diagnosticimaging/)

(bron: <http://www.auntminnie.com/articles/archive/75000/76000/76221.asp>)

Figuur 18 De PET-MRI-scanners van Philips (links) met het PET-deel op de voorgrond, een roterende ligbank in het midden en de MRI-scanner daarachter en van Siemens (rechts) met de PET-hersenscanner als inzetstuk in de MRI

9 Conclusies

De toepassing en de toepassingsmogelijkheden van PET-CT nemen in hoog tempo toe. Dit is enerzijds het gevolg van het gecombineerd afbeelden van functionaliteit en anatomie en anderzijds van de voordelen van PET-CT ten opzichte van aparte PET- en CT-scans: minder misregistratie, een mogelijk lagere dosis (geen transmissiescan meer) en een kortere scanduur. Ook in de praktijk is gebleken dat de diagnostische waarde van PET-CT hoger is dan van aparte PET- en CT-scans. Die praktijk lijkt echter ver voor te lopen op de zeer selecte groep indicaties waarvoor PET-CT zich volgens ZonMW bewezen heeft. Uitgaande van die selecte groep is er in Nederland een forse overcapaciteit aan PET-CT-scanners. In de praktijk worden echter veel meer scans gemaakt, al lijkt er ook na correctie daarvoor nog wel enige overcapaciteit te resteren.

Naast de enorme voordelen van PET-CT zijn er ook nadelen en enkele aandachtspunten. De kosten van een PET-CT-scan zijn ongeveer vier keer zo hoog als die van een MRI-scan en tien keer zo hoog als die van een CT-scan. Daarnaast zijn de doses voor patiënt en personeel behoorlijk hoog. Naarmate de beschikbaarheid van PET-CT-scanners toeneemt zal er waarschijnlijk ook eerder gebruik van worden gemaakt en zal de collectieve dosis toenemen. De effectieve dosis voor de patiënt kan oplopen tot 30 mSv en de handdosis voor personeel kan jaarlijks enkele honderden mSv bedragen. In beide gevallen kunnen een goed protocol en de juiste hulpmiddelen de doses aanzienlijk reduceren. Andere aandachtspunten betreffen het niet toepassen van FDG-PET bij patiënten met een verstoorde glucosehuishouding (door diabetes, ontstekingen, wonden, botbreuken of na radio/chemotherapie) en de kwaliteitsborging van deze complexe modaliteit. Met betrekking tot het laatste is het van belang dat PET-CT zowel een radiologische als een nucleair geneeskundige component heeft. Dit betekent dat het personeel van beide disciplines verstand moet hebben of goed met elkaar moet kunnen samenwerken. Tevens moet goed over de afscherming worden nagedacht: de veel hogere energie van de gammafotonen dan van de röntgenstraling vereist speciale maatregelen zoals dikkere muren en meer afstand tot de patiënt.

Ten slotte moet worden opgemerkt dat PET-CT nog geenszins is uitontwikkeld. In de nabije toekomst zijn verbeteringen te verwachten door de toepassing van extra detectorringen, nieuwe tracers, betere tijdsresolutie (voor TOF PET), betere reconstructiealgoritmes, etc. Een veelbelovende ontwikkeling die enigszins buiten de scope van dit rapport valt is die van PET-MRI. Deze modaliteit zou met lagere doses en zonder misregistratie zachte weefsels nog beter kunnen afbeelden.

Literatuur

- AAPM Task Group 108, PET and PET/CT shielding requirements, Med. Phys. 33(1), 4-15, 2006.
- Åhlström Riklund, K. (2010) PET/CT: Nuclear medicine imaging in the future, Radiat. Prot. Dos. 139, 8-11.
- Biersack, H.-J. (2009) Bewertung der PET-CT, Produktsicherheit, klinischer Nutzen, Erstattung im deutschen und US-amerikanischen Gesundheitssystem, Bundesgesundheitsblatt 6, 594-600.
- Bijwaard, H., M.J.P. Brugmans (2004) Kwaliteitsborging van radiodiagnostische apparatuur, een inventarisatie van initiatieven in binnen- en buitenland, RIVM Rapport 265021001, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/265021001.html>.
- Bijwaard, H., P. Stoop (2006) Ontwikkelingen in de Computer Tomografie, gevolgen voor de patiëntveiligheid, RIVM Rapport 265021004, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/265021004.html>.
- Bijwaard, H., P. Stoop (2007) Kwaliteitsborging van radiodiagnostische apparatuur, overzicht van publicaties sinds 2004, RIVM Rapport 300080001, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/300080001.html>.
- Blodgett, T. (2008) Best practices in PET/CT: Consensus on performance of Positron Emission Tomography – Computed Tomography, Semin Ultrasound CT MRI 29, 236-241.
- Bockisch, A., L.S. Freudenberg, D. Schmidt, T. Kuwert (2009) Hybrid imaging by SPECT/CT and PET/CT: proven outcomes in cancer imaging, Sem Nucl Med 39, 276-289.
- Boellaard, R. (2006) Quantitative Positron Emission Tomography, Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde 28(4), 159-167.
- Boellaard, R., M.J. O'Doherty, W.A. Weber, F.M. Mottaghy, M.N. Lonsdale et al. (2009) FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0, Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(1), 181-200.
- Brady, Z., M.L. Taylor, M. Haynes, M. Whitaker, A. Mullen, L. Clews, M. Partridge, R.J. Hicks, J.V. Trapp (2008) The clinical application of PET/CT: a contemporary review, Austral Phys Eng Sci Med 31(2), 90-109.
- Brownell, G.L., C.A. Burnham, B. Hoop Jr., D.E. Bohning (1971) Quantitative dynamic studies using short-lived radioisotopes and positron detection in: Proceedings of the Symposium on Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine, Rotterdam. August 31 - September 4, 1970. IAEA Vienna, 161-172.
- Busemann Sokole, E., A. Płachcńska, A. Britten on behalf of the EANM Physics Committee (2010a) Acceptance testing for nuclear medicine instrumentation, Eur J Nucl Med Mol Imaging 37, 672-681.
- Busemann Sokole, E., A. Płachcńska, A. Britten on behalf of the EANM Physics Committee with contribution from the EANM Working Group on Nuclear Medicine Instrumentation QC (2010b) Routine quality control recommendations for nuclear medicine instrumentation, Eur J Nucl Med Mol Imaging 37, 662-671.
- COCIR (2009) 50th anniversary age profile, diagnostic medical imaging devices, 'the continued need for sustained investment', European Coordination Committee of the Radiological, Electromedical and Healthcare IT Industry, www.cocir.org.

- Cuocolo, A., E. Breatnach (2010) Multimodality imaging in Europe: a survey by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Society of Radiology (ESR), *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37, 163-167.
- DIN 6855-4 (2004) Quality control of nuclear medicine instruments - Part 4: Constancy testing of positron emission tomographs (PET), Deutsches Institut für Normung.
- DIN EN 61675-1 (2010) Radionuclide imaging devices - Characteristics and test conditions - Part 1: Positron emission tomographs (IEC 61675-1:1998 + A1:2008); German version EN 61675-1:1998 + A1:2008, Deutsches Institut für Normung.
- IAEA (2008) Radiation protection in newer medical imaging techniques: PET/CT, IAEA Safety Report Series 58.
- IAEA (2009) Quality assurance for PET and PET/CT systems, IAEA Human Health Series 1.
- IAEA (2010a) Appropriate use of FDG-PET, IAEA Human Health Series 9.
- IAEA (2010b) Planning a clinical PET centre, IAEA Human Health Series 11.
- ICRP (1999) The recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 80, *Ann ICRP* 28(3).
- ICRP (2007) The recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP Publication 103, *Ann ICRP* 37(2-4).
- IGZ (2008) Staat van de Gezondheidszorg 2008: Risico's van medische technologie onderschat.
- ImpACT (2004) CT issues in PET/CT scanning, ImpACT technology update no. 4, www.impactscan.org.
- Kemerink, G.J. (2006) Enkele aspecten van PET/CT, *Tijdschrift voor Nucleaire Geneeskunde* 28(4), 153-158.
- Khamwan, K., A. Krisanachinda, P. Pasawang (2010) The determination of patient dose from ^{18}F -FDG PET/CT examination, *Radiat Prot Dos* 141(1), 50-55.
- Leide-Svegborn, S. (2010) Radiation exposure of patients and personnel from a PET/CT procedure with ^{18}F -FDG, *Radiat Prot Dos* 139(1-3), 208-213.
- Lucignani, G. (2008) Facts and figures on CAD assessment with SPECT and PET-CT, *Eur. J Nucl Med Mol Imaging* 35, 439-445.
- Mawlawi, O., D.W. Townsend (2009) Multimodality imaging: an update on PET/CT technology, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36, S15-S29.
- McDermott, S., S.J. Skehan (2010) Whole body imaging in the abdominal cancer patient: pitfalls of PET-CT, *Abdom Imaging* 35, 55-69.
- NEMA NU 2 (2007) Performance measurements of positron emission tomographs, www.nema.org.
- NEN (2005) Nuclear medicine instrumentation – Routine tests – Part 3: Positron emission tomographs, NPR-IEC/TR 61948-3, www.nen.nl.
- NVNG (2007) Aanbevelingen Nucleaire Geneeskunde, samengesteld door de Commissie Kwaliteitsbevordering van de NVNG, P.C. Barneveld en P. van Urk (red.), Kloosterhof acquisitie services – uitgeverij, 480 pp.
- Pan, T., O. Mawlawi (2008) PET/CT in radiation oncology, *Med Phys* 35(11), 4955-4966.
- Pichler, B.J., M.S. Judenhofer, C. Pfannenberger (2008) Multimodal imaging approaches: PET/CT and PET/MRI, in: *Molecular Imaging I, Handbook of Experimental Pharmacology* 185/I, W. Semmler & M. Schwaiger (eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Schulthess, G.K. von, T.F. Hany (2008) Imaging and PET – PET/CT imaging, *J. Radiol.* 89, 438-448.

- UK PET-CT advisory board (2006) PET-CT scanning competencies for clinical scientists & for clinical technologists/radiographers, P. Marsden, P. Todd en W. Waddington, Version 1.1, <http://www.bnms.org.uk/uk-pet/ct-advisory-board/>.
- UNSCEAR (2010) United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2008 Report to the General Assembly, Volume I: Sources, Scientific Annexes A and B, 463 pp, United Nations, New York.
- Waard, I.R. de, P. Stoop (2010) Doseringen en nuclidegebruik diagnostisch onderzoek, inventarisatie gegevens 2008, RIVM Rapport 300080005, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/300080005.html>.
- Weber, W.A., A.L. Grosu, J. Czernin (2008) Technology insight: advances in molecular imaging and an appraisal of PET/CT scanning, *Nature Clin Pract Onc* 5(3), 160-170.
- Wever, W. de, J. Coolen, J.A. Verschakelen (2009) Integrated PET/CT and cancer imaging, *JBR-BTR* 92, 13-19.
- Zaidi, H., M-L. Montandon, A. Alavi (2010) The clinical role of fusion imaging using PET, CT, and MR Imaging, *Magn Reson Imaging Clin N Am* 18, 133-149.
- ZonMW (2006) De PET gescand, ZonMW inventarisatie naar PET(-CT) in Nederland, www.zonmw.nl.
- ZonMW (2007) PET gepast gebruik(t), ZonMW rapport 200/01/2007/5, www.zonmw.nl.

Lijst met afkortingen

AAPM	American Association for Physics in Medicine
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
cm	Centimeter
CT	Computer Tomografie
CT-CM	CT contrastmiddel
D-CT	Diagnostische CT
DIN	Deutsches Institut für Normung
EANM	European Association of Nuclear Medicine
ESR	European Society of Radiology
FDG	Fluor-De(s)oxy-Glucose
IAEA	International Atomic Energy Agency
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IEC	International Electrotechnical Commission
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IK	Integrale Kankerregio
ImPACT	Imaging Performance Assessment of CT scanners
keV	Kilo-elektronVolt
KWF	Koningin Wilhelmina Fonds
LD-CT	Lage dosis CT
MBq	MegaBecquerel
mGy	MilliGray
mm	Millimeter
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mSv	MilliSievert
μSv	MicroSievert
NEN	Nederlandse Norm
NPR	Nederlandse Praktijk Richtlijn
ns	Nanoseconde
NVNG	Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
PET	Positron Emissie Tomografie
PMT	Photo Multiplier Tube
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
s	Seconde
SUV	Standardized Uptake Value
T	Tesla
TOF	Time Of Flight
UK	United Kingdom
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl