

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

De invloed van diverse dosimetriemethoden op het effect van ^{131}I -therapie bij gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Literatuurstudie naar de invloed van diverse dosimetriemethoden op het therapeutisch effect bij de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom met ^{131}I . Het effect is hierbij gedefinieerd als: geabsorbeerde dosis in laesies, geabsorbeerde dosis in gezond weefsel en Tg concentratie.

Maarten de Bakker

Studentnummer: 2142807

Begeleider: Miriam Weberink

Januari, 2014

Voorwoord

Deze literatuurstudie is uitgevoerd in het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT). Fontys Paramedische Hogeschool had verschillende onderzoeksdomeinen voorbereid, waaronder nucleaire geneeskunde, radiotherapie en radiodiagnostiek. Ik heb voor nucleaire geneeskunde gekozen. De opdrachtgever leverde een onderwerp aan over het nuclide Jodium-124 (^{124}I) bij positron emissie tomografie (–computer tomografie (PET(-CT))). Dit onderzoek geeft inzicht in de diverse dosimetriemethoden en het effect hiervan op de therapie van een gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

Via deze weg bedank ik mijn afstudeerbegeleider Miriam Weberink. Ook bedank ik Prof. MD. PhD. Olivier Gheysens voor het nader toelichten van empirisch gebruik van het radionuclide Jodium-131 (^{131}I) in UZ Leuven.

Maarten de Bakker

Eindhoven, januari 2014

Samenvatting

Schildklierkanker is een relatief zeldzame ziekte, maar het komt de laatste drie decennia steeds frequenter voor. Wanneer een gedifferentieerd schildkliercarcinoom (DTC) gediagnosticeerd is, wordt normaliter een totale thyreoïdectomie uitgevoerd. Een dosis Jodium-131 (^{131}I) wordt toegediend om schildklierrest te ableren. Wanneer terugkerend schildklierrest metastasen tijdens de follow-up worden gediagnosticeerd, dient men een therapeutische dosis ^{131}I toe. Normaliter gebeurt dit op empirische wijze. De richtlijn raadt echter een pre- en postablatie whole-body scintigraphy (WBS) en/of een single-photon emission computed tomography(-computed tomography) (SPECT(-CT)) met het radionuclide ^{131}I aan. Door de beschikbaarheid van Jodium-124 (^{124}I) in combinatie met een positron emission tomography(-CT) (PET(-CT)), zijn de laatste jaren verschillende dosimetriemethoden ontwikkeld op basis van beenmergdosimetrie en lesion-based dosimetrie. De beenmergdosimetriemethode uit 1962 berekent de maximaal aanvaardbare dosis die toegediend kan worden om het gezond weefsel te sparen. De lesion-based dosimetriemethode uit 1983 berekent de toegediende dosis waarbij laesies een effectieve dosis ontvangen. Het is echter nog onduidelijk in hoeverre de diverse dosimetriemethoden invloed hebben op het effect van ^{131}I -therapie bij DTC. Bovenstaande gegevens hebben geleid tot de volgende onderzoeksvraag: *In hoeverre beïnvloeden de diverse dosimetriemethoden het therapeutisch effect bij de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom met ^{131}I ?* Het doel van deze studie was het systematisch onderzoeken van literatuur over de diverse dosimetriemethoden op basis van beeldvorming en onderzoeken in hoeverre dit invloed heeft op het effect van ^{131}I -therapie bij DTC.

De volgende inclusiecriteria werden toegepast op de gevonden artikelen: patiënten moesten worden gediagnosticeerd DTC hebben waarna een totale thyreoïdectomie was uitgevoerd, beenmergdosimetrie of lesion-based dosimetrie moest zijn uitgevoerd en minimaal één uitkomstmaat moest zijn benoemd, namelijk het effect op geabsorbeerde dosis in metastasen, toxiciteit op basis van de beenmergdosimetriemethode en/of Tg-concentratie. Binnen de gevonden studies werden deze inclusiecriteria ook toegepast op patiënten. De geïncludeerde studies werden vervolgens op kwaliteit beoordeeld door vooraf opgestelde kwaliteitscriteria.

In totaal werden zeven studies geïncludeerd, bij één studie werd enkel de beenmergdosimetriemethode toegepast. De overige zes studies combineerde de beenmergdosimetriemethode en de lesion-based dosimetriemethode. Van deze zes studies werd bij één studie de dosis toegediend berekend op basis van de lesion-based dosimetriemethode, de overige vijf studies diende een dosis toe berekend op basis van de beenmergdosimetriemethode. Dit resulteerde in een variërend percentage laesies dat effectief behandeld werd (0 tot 78 procent kreeg een effectieve dosis in de laesies). Echter bleef veel gezond weefsel gespaard van toxiciteit (96,3 tot 100 procent van de patiënten ontving een dosis die als veilig wordt beschouwd). Concluderend lijkt het dat de lesion-based dosimetriemethode resulteert in een te hoge dosis in het gezonde weefsel waardoor beter de dosis op basis van de beenmergdosimetriemethode kan worden toegediend. Op dit moment lijkt de beenmergdosimetriemethode dus de meest veilige ^{131}I -behandeling, aangezien de laesies hier een zo hoog mogelijke dosis ontvangen zonder dat bijwerkingen ontstaan.

Abstract

Thyroid cancer is a relatively rare disease, but the incidence is increasing the last three decades. When differentiated thyroid carcinoma (DTC) is diagnosed, normally a complete thyroidectomy was performed. A dose of iodine-131 (^{131}I) is administered in order to ablate the thyroid remnant. When recurrent thyroid remnant or metastases are diagnosed during follow up, a therapeutic dose of ^{131}I is administered. Normally this is done empirically. However, the guideline recommends a pre-and post-ablation whole-body scintigraphy (WBS) and/or single-photon emission computed tomography (-computed tomography) (SPECT (CT)) with the radionuclide ^{131}I . Because of the availability of iodine-124 (^{124}I) in combination with a positron emission tomography-(CT) (PET-(CT)), several dosimetry methods have been developed on the basis of the bone marrow dosimetry method and the lesion based dosimetry method the last years. The bone marrow dosimetry method from 1962 calculates the maximum acceptable dose that can be administered to save the healthy tissue. The lesion based dosimetry method from 1983 calculates the administered dose at which lesions receive an effective dose. However, it is still unclear to what extent various dosimetry methods affect the effect of ^{131}I therapy in DTC.

This has led to the following research question: *In which extend affect the various dosimetry methods the therapeutic effect in the treatment of differentiated thyroid carcinoma with ^{131}I ?* The aim of this study was to systematically research the literature on various dosimetry methods based on imaging and how this affects the effect of ^{131}I therapy with DTC

The following inclusion criteria were applied to the items found: Patients diagnosed with DTC after total thyroidectomy, dosimetry based on bone marrow dosimetry or lesion based dosimetry had been carried out and at least one outcome was given, namely: The effect on the absorbed dose in metastases, toxicity based on the bone marrow dosimetry method and/or the Tg concentration. Within the studies the same inclusion criteria were applied to include patients. The included studies were then evaluated for quality by predefined quality criteria.

Overall, seven studies were included. One study only applied the bone marrow dosimetry method. The remaining six studies combined the bone marrow dosimetry method and the lesion-based dosimetry method. One of these six studies administered a dose calculated by the lesion-based dosimetry method, the other five studies administered a dose by the bone marrow dosimetry method. This resulted to a varying percentage of effectively treated lesions (0 to 78 percent received an effective dose), but much healthy tissue was spared from toxicity (96.3 to 100 percent of the patients received a dose considered safe).

To conclude it seems that the standards of doses used in the lesion-based dosimetry method results in a dose too high for the healthy tissue, which suggests it's better that a dose calculated according to the bone marrow dosimetry method is administered. At this time, therefore, the bone marrow dosimetry method seems the most secure ^{131}I treatment, since lesions received the highest dose possible without side effects occur.

Inhoudsopgave

1. Inleiding	6
2. Methode	9
2.1 Zoekactie	9
2.2 Inclusiecriteria	9
2.3 Inclusiecriteria patiënten	10
2.4 Kwaliteitscriteria	10
3. Resultaten	11
3.1 Aantal studies	11
3.2 Aantal patiënten	11
3.3 Kwaliteitsbeoordeling	12
3.4 Bevindingen toegepaste dosimetriemethode	14
3.5 Bevindingen gebasorbeerde dosis laesies	14
3.6 Bevindingen geabsorbeerde dosis in gezond weefsel	14
3.7 Bevindingen Tg-concentratie	14
4. Discussie en conclusie	21
Literatuurlijst	25
<i>Bijlage I: Uitleg beenmergdosimetriemethode</i>	<i>I</i>
<i>Bijlage II: Uitleg lesion-based dosimetriemethode</i>	<i>II</i>
<i>Bijlage III: Uitleg nieuwe dosimetrische rekenmethode</i>	<i>III</i>
<i>Bijlage IV: Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies</i>	<i>IV</i>

1. Inleiding

Volgens een studie van Kilfoy et al. komt schildklierkanker de laatste drie decennia steeds frequenter voor (1). Schildklierkanker is echter nog relatief zeldzaam. In 2010 was de prevalentie 1,18 op de 100.000 mensen wereldwijd (2). De incidentie in Europa in het jaar 2006 is bij vrouwen (met 5 op de 100.000 gevallen) iets hoger dan bij mannen (met 1,9 op de 100.000 gevallen) (3). Wanneer schildkliercarcinoom in een gemetastaseerd stadium wordt gediagnosticeerd is de vijf jaar overlevingskans slechts 55 procent (4).

Het is van belang om het histologisch subtype vast te stellen en het juiste stadium te diagnosticeren, alvorens men een behandeling start zodat de correcte behandeling uitgevoerd wordt. Hierbij moet gelet worden op de drie verschillende histologische subtypes van het schildkliercarcinoom: gedifferentieerd schildkliercarcinoom (papillair, folliculair) (DTC), medullair schildkliercarcinoom en ongedifferentieerd of anaplastisch schildkliercarcinoom (3, 5). Van alle schildkliercarcinomen is 90 procent DTC. Dit is, in tegenstelling tot de andere schildkliercarcinomen, therapeutisch te behandelen met radioactief Jodium-131 (^{131}I) (3, 5, 6). Voordat men een behandeling start wordt eerst het stadium van DTC bepaald. Is enkel één nodus die kleiner is dan één centimeter zonder lymfenodus of metastasen gediagnosticeerd, dan wordt gekozen voor een lobectomie (5, 6). Bij een nodus van groter dan één centimeter, lymfkliermetastasen en/of metastasen op afstand wordt gekozen voor een gehele thyreoïdectomie, eventueel ook met verwijdering van de lymfenodus (5, 6).

Na thyreoïdectomie wordt normaliter een empirische ablatiedosis gegeven tussen de één en vijf GigaBecquerel (GBq) ^{131}I (7, 8). Deze dosis is bedoeld voor het ableren van schildklierrest. Het doel van ableren is de bestraling van de overgebleven schildklierrest, dit is mogelijk omdat de schildklierrest de radioactieve ^{131}I opneemt. De landelijke richtlijn versie 1.1 van Centraal Begeleidingsorgaan raadt echter een pre- en postablatie whole-body scintigraphy (WBS) en/of single-photon emission computed tomography (-computed tomography) (SPECT(-CT)) aan met het radionuclide ^{131}I (9). De redenen voor een empirische ablatiedosis zijn de relatief lage kosten, het gemak van toediening en de lange gebruiksgeschiedenis. Dit heeft een hoge werkzaamheid en aanvaardbare ernst van bijwerkingen aangetoond (9). Door het uitvoeren van een pre-ablatiescan kan schildklierrestweefsel gediagnosticeerd worden, waardoor een heroperatie wordt overwogen. Ook kunnen metastasen worden aangetoond, waardoor direct een therapeutische dosis kan worden toegediend. Dit is de reden waarom de richtlijn van het Centraal Begeleidingsorgaan een pre-therapeutische scan aanbeveelt (9, 10).

Tijdens de follow-up is de thyreoglobuline (Tg) bepaling een belangrijk hulpmiddel voor de monitoring van een schildkliercarcinoom. Een verhoging van de Tg-concentratie boven de detectielimiet kan wijzen op de terugkeer van metastasen of de primaire tumor. Een gelijkblijvende of verlaagde Tg-concentratie duidt erop dat de ^{131}I -therapie effect heeft. De behandeling heeft een positief effect gehad wanneer de Tg-concentratie is verlaagd. Complete remissie wordt bereikt wanneer de Tg-concentratie onder het detectielimiet is gedaald (9).

Wanneer men op de postablatiescan of tijdens de follow-up metastasen detecteert, dan zal een therapeutische dosis ^{131}I worden toegediend. De therapeutische dosis wordt normaliter op empirische wijze bepaald. De toegediende dosis is afhankelijk van de leeftijd en TNM-classificatie van de patiënt. De dosis varieert hierbij van 3.7 tot 11 GBq (7, 9). Deze methode is echter controversieel, omdat onduidelijk is of alle laesies (in dezelfde mate) uptake vertonen. Ook blijft onduidelijk wat hierbij de toxiciteit voor het lichaam is (5). Daarom zijn twee dosimetriemethoden ontwikkeld: de beenmergdosimetriemethode en de lesion-based dosimetriemethode (5-7).

De beenmergdosimetriemethode is in 1962 door Benua-Leeper et al. opgesteld (11). Deze methode berekent de maximale dosis die gegeven kan worden zonder ernstige schade toe te brengen aan het beenmerg en de longen (7, 11). De beenmergdosimetriemethode wordt in bijlage I nader toegelicht. De methode is niet gebaseerd op beeldvorming maar meet de gehele activiteit van het lichaam en geabsorbeerde dosis in het bloed na toediening van een pre-therapeutische dosis. In 1993 deed Press et al. een aanbeveling om de maximaal aanvaardbare geabsorbeerde longdosis te bepalen doormiddel van een beeldvormingsmethode op basis van het radionuclide ^{131}I (12-14). Deze methode wordt tegenwoordig toegepast op basis van ^{131}I of Jodium-124 (^{124}I). Hierdoor is het mogelijk om de longdosis nauwkeuriger te berekenen. De longmetastasen worden niet bij de berekening van de longdosis meegeteld. De maximaal berekende getolereerde longdosis kan hoger zijn dan de methode opgesteld door Benua-Leeper et al. (11-13).

De lesion-based dosimetriemethode is in 1983 opgesteld door Maxon et al (15). Deze methode berekent de minimale dosis die moet worden toegediend om remissie te bereiken in de schildklierrest en laesies (7, 15, 16). Wanneer de geabsorbeerde dosis van de schildklierrest en laesies effectief is wordt nader toegelicht in bijlage II.

De meeste ziekenhuiscentra trachten beide dosimetriemethoden te combineren om een effectieve dosis toe te dienen, zonder significante schade aan het lichaam toe te brengen (17). Wanneer de minimale dosis, die toegediend moet worden, berekend wordt door middel van de lesion-based dosimetriemethode hoger is dan de maximaal toelaatbare dosis berekend door de beenmergdosimetriemethode, wordt normaliter gekozen de maximaal toelaatbare dosis toe te dienen om het gezonde weefsel te sparen (6, 10, 15).

Beide methoden maken gebruik van een isotoop van Jodium. ^{131}I -Natriumjodide (^{131}I -NaI) wordt toegepast bij een WBS/SPECT(-CT) en/of metingen van het bloed en de lichaamsactiviteit. ^{124}I -NaI wordt toegepast bij Positron emission tomography (-Computed Tomography) (PET(-CT)) en/of metingen van het bloed en de lichaamsactiviteit. De metingen van het bloed en de lichaamsactiviteit worden echter enkel met het ^{124}I -radionuclide uitgevoerd wanneer ook een PET(-CT) wordt uitgevoerd(18). Wanneer enkel de beenmergdosimetriemethode wordt toegepast, dan wordt gekozen voor ^{131}I vanwege het relatief eenvoudige vervalschema (10, 16). Beide radionucliden worden voor de pre-therapeutische scan oraal toegediend(7). Door de verbeterde spatiële resolutie en sensitiviteit van PET(-CT) is de therapeutische dosis op basis van de lesion-based dosimetriemethode betrouwbaarder te berekenen dan bij gebruik van SPECT(-CT) (7). Toch is er ook een nadeel: het

radionuclide ^{124}I heeft een lange dracht (7, 19). Zo is de dracht van ^{124}I in weefsel met een gelijke dichtheid als water tien millimeter en in lichaamsweefsel waar veel lucht is, zoals de longen, groter dan tien millimeter. Dit resulteert in een verminderde spatiële resolutie ten opzichte van andere PET radionuclide zoals 18-Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) (8).

Vanaf 1990 zijn verschillende nieuwe dosimetrische rekenmethoden ontwikkeld. Enkele voorbeelden hiervan zijn nader toegelicht in bijlage III. Deze nieuwe rekenmethoden konden door de grotere rekenkracht van computers worden ontwikkeld (13). De methoden trachten voornamelijk de lesion-based dosimetriemethode te optimaliseren. Dit gebeurt onder andere door de biologische halfwaardetijd, orgaan- en laesiespecifieke absorptie toe te voegen aan de conventionele dosimetrische rekenmethoden. Zo is nauwkeuriger te voorspellen welke dosis toegediend moet worden om effectieve geabsorbeerde dosis in laesies te krijgen.

Het is echter nog onduidelijk tot welke verschillen deze diverse dosimetriemethoden leiden in het therapeutisch effect van ^{131}I -therapie bij DTC. De effecten zijn hierbij gedefinieerd als geabsorbeerde dosis in laesies, geabsorbeerde dosis in gezond weefsel en Tg-concentratie. Inzicht in hoeverre de diverse dosimetriemethoden een verschillend therapeutisch effect hebben is belangrijk en kan bijdragen aan het ontwikkelen van een effectievere therapie. Indien gezond weefsel bijvoorbeeld een lage uptake toont, dan kan een hogere dosis worden toegediend zodat laesies effectief behandeld worden. Indien laesies een hoge uptake tonen, dan kan een lagere dosis worden toegediend om schade aan gezond weefsel zoveel mogelijk te beperken (12, 17). Hierdoor kan één therapeutische dosis voldoende zijn om de schildklierrest en metastasen effectief te behandelen zonder dat recidivering optreedt (8, 18). Een enkele therapeutische dosis verkleint de kans op dedifferentiatie van DTC. Dit is gunstig omdat dedifferentiatie resulteert in een ongunstige prognose (8, 18).

Bovenstaande probleemomschrijving heeft geresulteerd in de volgende vraagstelling:

In hoeverre beïnvloeden de diverse dosimetriemethoden het therapeutisch effect bij de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom met ^{131}I ? De effecten zijn hierbij gedefinieerd als geabsorbeerde dosis in laesies, geabsorbeerde dosis in gezond weefsel en Tg-concentratie.

2. Methode

Via de zoekmachine Elton B Stephens Company host (EBSCOhost) werd relevante literatuur gezocht. Deze zoekmachine doorzoekt twaalf verschillende databanken. Omdat deze literatuurstudie een medisch onderwerp betreft werd enkel gebruikgemaakt van de volgende databanken: MEDLINE, Academic search premier, Academic search elite en CINAHL. Tevens werd de medische zoekmachine PubMed gebruikt voor extra artikelen.

2.1 Zoekactie

Er werden vier verschillende zoektermgroepen toegepast. De eerste groep bevatte de termen 131-I, 131 iodine, 131I, I131, 124-I, 124 iodine, 124I en I124. Door de genoemde termen aan elkaar te koppelen met behulp van de OR-functie werden artikelen weergegeven waarin zich één van deze termen in de titel of samenvatting bevond. De tweede groep bevatte de termen Optimized Dosimetry, Dosimetry, Lesion based dosimetry en Dose. De twee zoektermgroepen werden door middel van de AND-functie met elkaar verbonden. De derde zoekgroep bevatte termen met betrekking tot DTC en de vierde zoekgroep termen met betrekking tot verschillende beeldvormende technieken. Ten slotte werden Fluorodeoxyglucose (FDG), anaplastische en medullaire carcinomen uitgesloten door middel van de NOT-functie. Bovenstaande informatie resulteerden in de volgende zoekstring: *"(131-I OR 131 iodine OR 131I OR I131 OR 124-I OR 124 iodine OR 124I OR I124) AND (Optimized Dosimetry OR Dosimetry OR Lesion based dosimetry OR Dose) AND (differentiated thyroid carcinoma OR DTC OR thyroid cancer) AND (WBS OR Whole body scintigraphy OR SPECT OR SPECT-CT OR single photon emission computed tomography OR single photon emission computed tomography Computed tomography OR PET OR PET CT OR Positron emission tomography OR Positron emission tomography Computed Tomography) NOT (FDG OR Fluorodeoxyglucose OR Fludeoxyglucose OR medullary OR anaplastic)."* Vervolgens werden de titels van de gevonden artikelen gescreend op aanwezigheid van schildklierkanker en/of ¹²⁴I of ¹³¹I.

Van de overgebleven studies werden de samenvattingen gescreend aan de hand van onderstaande inclusiecriteria. De hierna overgebleven studies werden geheel doorgelezen en wederom gescreend op basis van de inclusiecriteria. Indien relevante studies werden gevonden in de literatuurlijsten van gevonden artikelen, dan werden deze studies eveneens meegenomen en gescreend aan de hand van de inclusiecriteria.

2.2 Inclusiecriteria

Studies werden geïncludeerd wanneer voldaan werd aan de volgende inclusiecriteria. Uitsluitend patiënten die een thyreoïdectomie hadden ondergaan na gediagnosticeerd DTC. Enkel DTC werd geïncludeerd omdat alleen deze vorm te behandelen is door middel van ¹³¹I-therapie (3, 6). Daarnaast werden uitsluitend studies geïncludeerd met een pre-therapeutische/ablatie dosisbepaling. De dosis moest bepaald zijn volgens een dosimetrische rekenmethode op basis van de beenmergdosimetriemethode opgesteld door Benua-Leeper et al. (11) of een lesion-based dosimetriemethode opgesteld door Maxon et al. (15). Tevens moest minimaal één van de drie uitkomstmaten aanwezig zijn in de studie. De drie uitkomstmaten zijn het effect op geabsorbeerde

dosis in metastasen, toxiciteit op basis van de beenmergdosimetriemethode of Tg-concentratie in het bloed. Patiënt specifieke dosimetrie is vanaf 1990 in opkomst, daarom werden alleen studies na het jaar 1990 geïnccludeerd (12). De meest gebruikte taal voor wetenschappelijke artikelen is Engels en dat is ook de reden dat alle zoektermen in het Engels werden geformuleerd en enkel Engels geschreven studies werden geïnccludeerd.

2.3 Inclusiecriteria patiënten

De inclusiecriteria uit paragraaf 2.2 werden ook toegepast bij het includeren van patiënten binnen een artikel. In de overgebleven artikelen werd veelal bij enkel een deel van de patiënten een pre-therapeutische dosisbepaling op basis van de beenmergdosimetriemethode en/of de lesion-based dosimetriemethode toegepast. Enkel deze patiënten werden geïnccludeerd. Zo was ook de uitkomstmaat in artikelen veelal anders gegeven dan de uitkomstmaat opgesteld voor deze literatuurstudie. Enkel de patiënten waar de uitkomstmaat beschreven was volgens deze literatuurstudie werden geïnccludeerd.

2.4 Kwaliteitscriteria

Hierna vond een kwaliteitsbeoordeling plaats volgens tabel 2 t/m 8 in bijlage IV. De kwaliteitscriteria werden deels gebaseerd op het boek van Wouters et al. (20) en deels op de studie van Dutch Cochrane Centre. (21). De criteria waren verder aangepast aan deze studie. Indien een artikel niet voldeed aan één of meerdere kwaliteitscriteria werd overwogen of het artikel werd meegenomen in de conclusie van het onderzoeksverslag.

3. Resultaten

3.1 Aantal studies

De zoekactie leverde 359 resultaten op; 296 resultaten in de zoekmachine EBSCOhost en 63 resultaten in PubMed. Na het screenen van de titel op relevantie bleven 65 studies over. De overgebleven studies werden gescreend door middel van het doorlezen van de samenvatting, waarna 25 studies overbleven. De 25 studies werden geheel doorgelezen en wederom op de inclusiecriteria gescreend. Eén studie werd geëxcludeerd omdat naast DTC ook een anaplastische vorm van schildkliercarcinoom aanwezig was. Twaalf artikelen werden geëxcludeerd omdat de dosimetriemethode na de ¹³¹I-therapie werd uitgevoerd. Daarnaast beschreven zes artikelen geen Tg-concentratie, laesie-uptake en beenmerg/long uptake als uitkomstmaat. Eén studie werd gevonden in een literatuurlijst tijdens de screening. Dit resulteerde in drie geïnccludeerde casestudy's, één RCT en drie geïnccludeerde diagnostische onderzoeken.

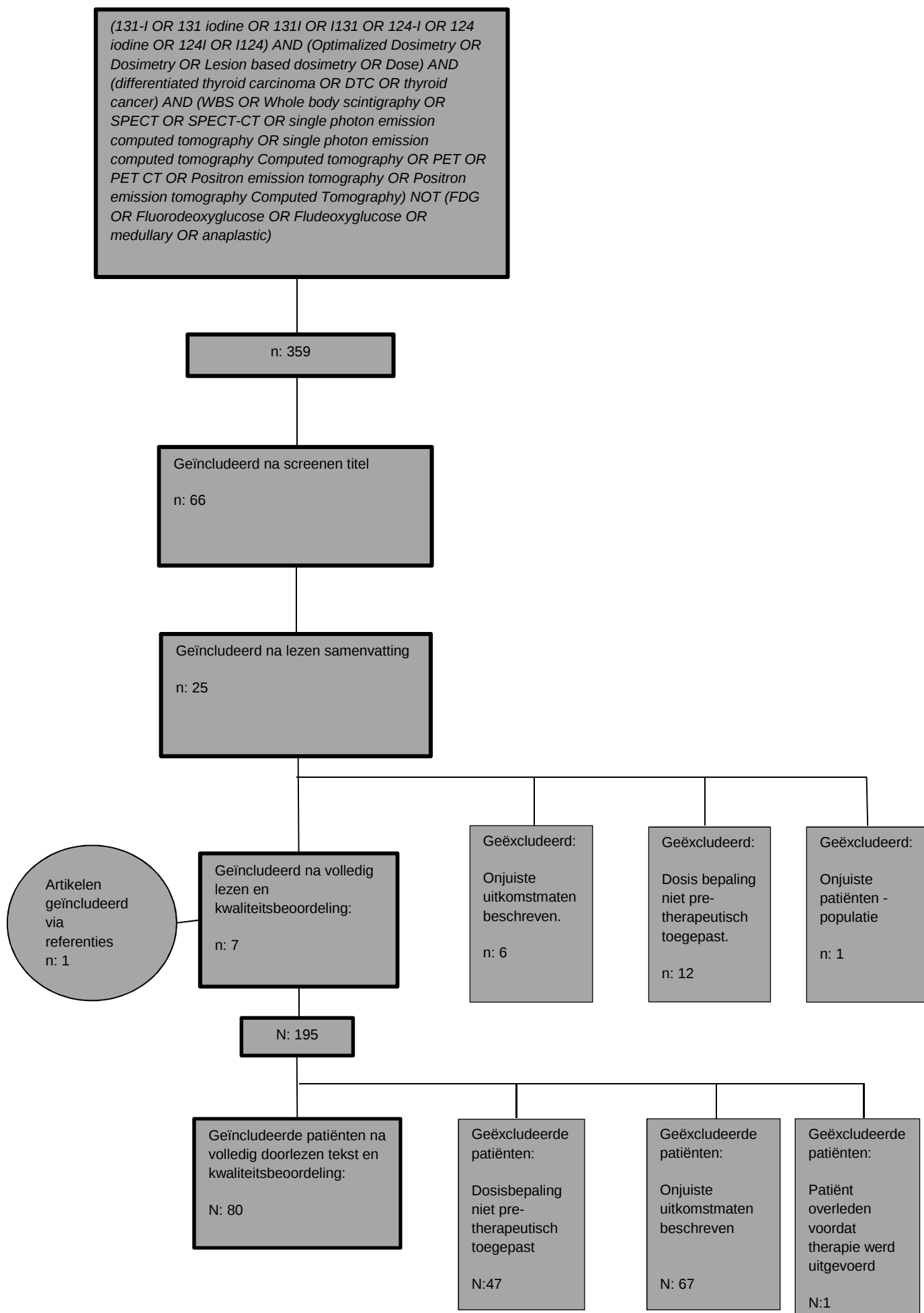
3.2 Aantal patiënten

Na het includeren van de zeven artikelen werden in totaal 195 patiënten uit de zeven artikelen gescreend op de inclusiecriteria zoals weergegeven in hoofdstuk 2.3. In de studie van Pettinato et al. werd bij drie van de acht patiënten geen uptake vertoond in de laesies op de pre-therapeutische scan (22). Hierdoor vond geen dosisbepaling plaats en werd er een empirische dosis toegediend. Deze drie patiënten werden geëxcludeerd. De studie van Capocchetti et al. voerde de studie in drie delen uit. Het onderzoek bestond uit een pre-therapeutische stadiëring, optimalisatie van de toegediende dosis bij schildklierrestablatie en lesion-based dosimetrie bij patiënten met een gemetastaseerd longcarcinoom (23). Enkel van twee patiënten waar lesion-based dosimetrie bij gemetastaseerde longtumoren was gediagnosticeerd werd de laesie-uptake per laesie beschreven. Hierdoor werden 67 patiënten geëxcludeerd (23). De studie van Freudenberg et al. onderzocht één patiënt die was overleden voordat de behandeling werd gestart. Deze patiënt werd geëxcludeerd uit de resultaten van deze literatuurstudie (17). De studie van Klubo-Gwiedzinska et al. onderzocht de beenmergdosimetrie in een Randomized Controlled Trial (RCT) ten opzichte van een empirische dosisbepaling (10). Enkel bij 43 van de 87 patiënten werd de beenmergdosimetriemethode toegepast. De overige 44 patiënten kregen een dosis op empirische wijze. Hierdoor werden 44 patiënten geëxcludeerd uit de resultaten van deze literatuurstudie (10). Dit screeningsproces en het screeningsproces van het aantal studies is weergegeven in figuur 1.

Dit selectieproces resulteerde in een totaal van tachtig geïnccludeerde patiënten (41 vrouwen en 39 mannen), verdeeld over zeven studies waarbij diverse dosimetriemethoden waren toegepast. 49 Patiënten hadden een papillaire variant van DTC, 23 patiënten een folliculaire variant en acht patiënten een papillaire en folliculaire variant (10, 12, 13, 17, 22-24). Alle patiënten ondergingen een gehele thyreoïdectomie, waarna vijftig patiënten direct een empirische therapeutisch dosis ontvingen (10, 13, 22, 24)

3.3 Kwaliteitsbeoordeling

Aansluitend werd de kwaliteit van de zeven geïnccludeerde studies beoordeeld. In bijlage IV, tabel 2 t/m 8, zijn de scores per artikel op de kwaliteitscriteria weergegeven. De drie casestudy's scoorden "nee" bij "*Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?*", doordat deze studies slechts één patiënt behandelden (12, 13, 24). Doordat deze literatuurstudie ook patiënten binnen studies heeft geïnccludeerd zijn deze patiënten alsnog beoordeeld op de in- en exclusie criteria. Verder is aan alle kwaliteitscriteria voldaan. Daardoor werden geen studies op basis van de kwaliteitscriteria geëxcludeerd.



Figuur 1. Schematische weergave van studie in- en exclusie. n: aantal studies. N: aantal patiënten.

De resultaten en andere relevante informatie zijn opgenomen in tabel I.

3.4 Bevindingen toegepaste dosimetriemethoden

In de zeven geïnccludeerde studies werd bij één studie enkel de beenmergdosimetriemethode toegepast (10). De overige zes studies combineerden de beenmergdosimetriemethode en de lesion-based dosimetriemethode (12, 13, 17, 22-24). Van deze zes studies werd bij één studie de dosis toegediend berekend op basis van de lesion-based dosimetriemethode (17). In deze studie had één van de 27 patiënten, een dosis ontvangen boven de maximale dosis die opgesteld werd door de beenmergdosimetriemethode (17). Daardoor werden enkele laesies inefficiënt behandeld (12, 13, 17, 22-24).

3.5 Bevindingen geabsorbeerde dosis in laesies

De lesion-based dosimetriemethode werd in de zes studies bij een van totaal 37 patiënten uitgevoerd (12, 13, 17, 22-24). Vier studies hadden 35 patiënten onderzocht en berekende de laesie-uptake op basis van een ^{124}I PET-CT (12, 17, 22, 23). Twee studies onderzochten twee patiënten op basis van een ^{131}I SPECT-CT (13, 24). Het percentage laesies, met een uptake van meer dan 80 Gy berekend op basis van ^{124}I PET-CT, was uiteenlopend (40, 78, 71.8 en 24 procent) (12, 17, 22, 23). De dosisbepaling op basis van ^{131}I SPECT-CT resulteerde bij beide patiënten tot geen enkele laesie-uptake van meer dan 80 Gy (13, 24). Hierbij leidde de Lesion dose per administered ^{131}I activity (LDpA) berekenmethode op basis van ^{124}I PET-CT tot het hoogste percentage effectieve geabsorbeerde dosis in laesies (78 procent) (17).

3.6 Bevindingen geabsorbeerde dosis in gezond weefsel

De beenmergdosimetriemethode berekende de maximaal aanvaardbare dosis in het myelum in de zeven studies bij alle 80 patiënten. Bij 47 patiënten hiervan werd ook de maximaal aanvaardbare longdosis berekend. In één studie werd bij 1 van de 27 patiënten de maximaal aanvaardbare dosis voor het myelum overschreden (17). In de overige zes studies werd nergens de maximaal aanvaardbare dosis voor het myelum overschreden (10, 12, 13, 22-24). De maximaal aanvaardbare longdosis werd bij geen enkele patiënt overschreden (10, 12, 13, 23).

De beenmergdosimetriemethode, berekend met behulp van het radionuclide ^{124}I , werd uitgevoerd in 4 studies bij 35 patiënten (12, 17, 22, 23). Bij al deze 35 patiënten werd de maximale dosis voor het myelum berekend. Bij drie patiënten hiervan werd ook de maximale longdosis berekend (12, 23). Enkel de eerder aangegeven patiënt kreeg een myelum dosis hoger dan aanbevolen volgens de beenmergdosimetriemethode (17). In de overige 3 studies werd bij 45 patiënten de beenmergdosimetriemethode uitgevoerd door middel van het radionuclide ^{131}I (10, 13, 24). Bij 44 patiënten werd een dosis toegediend die onder de maximale longdosis en de maximale dosis in het myelum bleef (10, 13). Bij één patiënt werd een dosis toegediend die enkel onder de maximale toelaatbare dosis van het myelum bleef (24).

3.7 Bevindingen tg-concentratie

In de studie van Hobbs et al. werd de Tg-concentratie meting meer dan twaalf maanden post-therapie uitgevoerd (12). De Tg-concentratie was 8.776 ng/mL (-92 procent) verlaagd. In de studie van Sisson

et al. werd één patiënt gemonitord na twee ^{131}I -therapieën (24). Beide Tg-metingen werden in minder dan twaalf maanden posttherapie uitgevoerd. De eerste therapie resulteerde in een Tg-verlaging van 25.803 ng/mL (-82.4 procent), de tweede therapie veroorzaakte een Tg-verlaging van 8.574 ng/mL (-88.6 procent).

Tabel 1. Data-extractie

Auteur	Design	Populatie <i>N: aantal patiënten (totaal aantal patiënten van studie) , M/V, gemiddelde leeftijd, SD leeftijd, type carcinoom</i>	Dosimetriemethode				Uiteindelijk toegepaste dosimetriemethoden ¹⁰	Resultaten						Conclusie	Discussiepunten of opmerkingen
			Lesion-based dosimetriemethode		Beenmergdosimetriemethode			Laesies >80Gy ¹¹ (%)	Geabsorbeerde dosis in gezond weefsel			Afname Tg concentratie (%)			
									Longen		Myelum <2 Gy ¹⁴ (%)	Gemeten <12 maand en posttherapie ¹⁵	Gemeten ≥12 maand en posttherapie ¹⁶		
Freudenberg (2007) (17)	Diagnostisch onderzoek	N: 27 (28) M:12 V: 15, 53 ± 19 jaar 20 Papillair, 7 folliculair	LDpA ¹		Bloedmonsters ⁶ en lichaamsactiviteit metingen ⁷		LB ¹⁰	78% 98 Van de 126 laesies ontving >80 Gy.			96,3% 26 van de 27 patiënten ontving een dosis <2 Gy in het myelum.			Een groot aantal van de laesies heeft een dosis >100Gy gekregen (78%). Dit suggereert een effectieve behandeling. Het beenmerg is bij 96.3% van de patiënten bespaard gebleven van toxiciteit.	Eén patiënt heeft een hogere beenmerg dosis ontvangen (3.33Gy) , deze patiënt had last van myelotoxiciteit. twee patiënten hebben naast ¹³¹ I therapie ook chemotherapie of radiotherapie gehad.
Pettinato (2012)(22)	Diagnostisch onderzoek	N: 5 (8) M: 2 V: 3, 61.1 jaar, 2 papillair, 1 folliculair, 2 papillair en folliculair	OLINDA/EXM ²		Bloedmonsters ⁶		BM ¹⁰	71,4% 10 Van de 14 laesies ontving >80 Gy.			100% Van de patiënten ontving een dosis <2 Gy in het myelum.			Een groot aantal van de laesies heeft een dosis >80Gy gekregen (71,4%). Dit suggereert een effectieve behandeling Geen patiënten ondervonden bijwerkingen van beenmerg toxiciteit.	Drie patiënten werden op basis van de pre-therapeutische geëxcludeerd omdat hierop geen uptake in laesies werd getoond.

Auteur	Design	Populatie <i>N: aantal patiënten (totaal aantal patiënten van studie) , M/V, gemiddelde leeftijd, SD leeftijd, type carcinoom</i>	Dosimetriemethode				Uiteindelijk toegepaste dosimetriemethoden ¹⁰	Resultaten					Conclusie	discussiepunten of opmerkingen	
			Lesion-based dosimetriemethode		Beenmergdosimetriemethode			Laesies >80Gy ¹¹ (%)	Geabsorbeerde dosis in gezond weefsel		Afname Tg concentratie (%)				
			¹²⁴ I PET-CT	¹³¹ I SPECT-CT	Myelum	Longen			Longen	Myelum <2 Gy ¹⁴ (%)	Gemet en <12 maand en posttherapie ¹⁵	Gemet en ≥12 maand en posttherapie ¹⁶			
Capoccetti (2008)(23)	Diagnostisch onderzoek	N: 2 (69) M: 0 V: 2, 68 ± 3jaar, 2 folliculair	OLINDA/EXM ²		Bloedmonsters ⁶	lichaamsactiviteitsmetingen ⁸	BM ¹⁰	24% 5 Van de 21 laesies ontving >80 Gy.	100% van de patiënten hadden een lichaamsactiviteit van <4.44 GBq, of <2.96 GBq bij gediagnosticeerde longmetastasen 48 uur post injectie.		100% Van de patiënten ontving een dosis <2 Gy in het myelum.			De longen en het beenmerg zijn gespaard gebleven, echter heeft 76% van de laesies hierdoor niet de effectieve dosis ontvangen. ¹⁷	67 patiënten werden geëxcludeerd omdat te weinig informatie over lesion-based dosimetrie was verstrekt.
Hobbs (2009)(12)	Casestudy	N: 1 M: 0 V: 1, 11 jaar, papillair	3D-RD ³		Bloedmonsters ⁶	lichaamsactiviteitsmetingen ⁸	BM ¹⁰	40% 2 Van de 5 laesies ontving >80 Gy.		100% Eén patiënt ontving een dosis <27.25 Gy in de longen.	100% Eén patiënt ontving een dosis <2 Gy in het myelum.		92% Tg-concentratie was pretherapie 9553 ng/mL en posttherapie 777 ng/mL	De longen en het beenmerg zijn gespaard gebleven, waarbij 60% van de laesies niet de effectieve dosis heeft ontvangen. De Tg concentratie is significant gedaald maar nog niet totaal verdwenen.	De patiënt was 11 jaar oud. De geabsorbeerde dosis bij kinderen kan overschat worden, omdat veelal dezelfde bio kinetische gegevens worden gebruikt als bij volwassenen. Echter is de bio kinetiek bij kinderen sneller, waardoor het kan zijn dat 80Gy berekend is maar dat er minder dan 80 Gy in de laesies terecht is gekomen (25).

Auteur	Design	Populatie <i>N: aantal patiënten (totaal aantal patiënten van studie) , M/V, gemiddelde leeftijd,SD leeftijd, type carcinoom</i>	Dosimetriemethode				Uiteindelijk toegepaste dosimetriemethode ¹⁰	Resultaten					Conclusie	discussiepunten of opmerkingen	
			Lesion-based dosimetriemethode		Beenmergdosimetriemethode			Laesies >80Gy ¹¹ (%)	Geabsorbeerde dosis in gezond weefsel		Afname Tg concentratie (%)				
			¹²⁴ I PET-CT	¹³¹ I SPECT-CT	Myelum	Longen			Longen		Myelum <2 Gy ¹⁴ (%)	Gemeten <12 maanden post therapie ¹⁵			Gemeten ≥12 maand en post therapie ¹⁶
									Lichaamsactiviteit < 4.44 GBq of < 2,96 GBq ¹² (%)	Geabsorbeerde dosis <27.25 Gy ¹³ (%)					
Sisson (2009)(24)	Casestudy	N: 1 M: 1 V: 0, 75 jaar, folliculair		DPM ⁴	lichaamsactiviteitmetingen ⁷		BM ¹⁰	0% 0 Van 1 laesie ontving >80 Gy.			100% Eén patiënt ontving een dosis <2 Gy in het myelum.	1 ^e behandeling 82.4% Tg-concentratie was pretherapie 29124 ng/mL en posttherapie 3321 ng/mL 2 ^e behandeling 88.6% Tg-concentratie was pretherapie 9140 ng/mL en posttherapie 530 ng/mL		Geen enkele laesie heeft een dosis >80 Gy ontvangen, tijdens de twee behandelingen, de Tg concentratie is hierbij wel gedaald op korte termijn. Na de tweede behandeling is er een hogere dosis gegeven dan normaliter met empirische toegediend zou worden echter is niet de maximaal tolerabele dosis toegediend.	Waarde met verschillende tijden van follow up, zijn na 2 verschillende therapieën geweest. De dosimetrie enkel beperkte invloed gehad op ¹³¹ I dosering Hierbij is er een hogere dosis gegeven dan normaliter met empirische toegediend zou worden echter is niet de maximaal tolerabele dosis toegediend.
Song (2006)(13)	Casestudy	N: 1 M: 0 V: 1, 13 jaar, folliculair		3D-ID ⁵	Bloedmonsters ⁶	OLINDA/EXM ⁹	BM ¹⁰	0% 0 Van 1 laesie ontving >80 Gy.		100% Één patiënt ontving een dosis <27.25 Gy in de longen.	100% Eén patiënt ontving een dosis <2 Gy in het myelum.			Geen enkele laesie heeft een dosis >80 Gy ontvangen, hierbij is het gezonde weefsel wel bespaard gebleven.	De patiënt heeft al meerdere therapieën gehad voor de therapie op basis van een dosimetrie methode. De patiënt was 13 jaar oud. De geabsorbeerde dosis bij kinderen kan overschat worden (25).

Auteur	Design	Populatie <i>N: aantal patiënten (totaal aantal patiënten van studie) , M/V, gemiddelde leeftijd, SD leeftijd, type carcinoom</i>	Dosimetriemethode				Uiteinde lijk toegepa ste dosimet riemeth oden ¹⁰	Resultaten						Conclusie	discussiepunte n of opmerkingen
			Lesion-based dosimetriemethode		Beenmergdosimetrie methode			Laesies >80Gy ¹¹ (%)	Geabsorbeerde dosis in gezond weefsel		Afname Tg concentratie (%)				
			¹²⁴ I PET-CT	¹³¹ I SPECT-CT	Myelum	Longen			Longen	Myelum <2 Gy ¹⁴ (%)	Gemet en <12 maand en post therapi e ¹⁵	Gemet en ≥12 maand en post therapi e ¹⁶			
Klubo-Gwiedzinska (2011)(10)	Randomized controlled trail	N: 43 (87) M: 24 V:19, 53.8 ± 15.2 Jaar, 26 papillair, 11 folliculair, 6 papillair en folliculair.			Bloedmonsters ⁶	lichaamsactiviteit metingen ⁸	BM ¹⁰		100% van de patiënten hadden een lichaamsactiviteit van <4.44 GBq, of <2.96 GBq bij gediagnoseerde longmetastasen 48 uur post injectie.		100% Van de patiënten ontving een dosis <2 Gy in het myelum.			Doormiddel van dosimetrie werden 43 patiënten bespaard van longtoxiciteit en myelotoxiciteit. ¹⁷	Deze studie vergeleek empirische dosistoediening met de beenmergdosimetrie methode.

De lesion-based dosimetriemethode en de beenmergdosimetriemethode doormiddel van diverse berekenmethode uit te voeren, hieronder staan de diverse dosimetriemethoden uitgewerkt.

1: Lesion dose per administered ¹³¹I activity (LDpA), op basis van een PET-CT berekent deze methode het aantal mGy een laesie per toegediende MBq ontvangt.

2: Organ level internal dose assessment/exponential modeling (OLINDA/EXM), op basis van een PET-CT berekent deze methode het aantal mGy een laesie per toegediende MBq ontvangt.

3: Three-dimensional-radiobiologie dosimetry (3D-RD), op basis van een PET-CT berekent deze methode hoeveel Gy een laesie ontvangt.

4: Dose planning method (DPM), op basis van een SPECT-CT berekent deze methode hoeveel Gy een laesie ontvangt.

5: Three-dimensional-internal dosimetry (3D-ID), op basis van een SPECT-CT berekent deze methode hoeveel Gy een laesie ontvangt.

6: Bloedmonsters worden 4 tot 6 keer afgenomen na pre-therapeutische toediening van ¹²⁴I of ¹³¹I. Van een half uur tot 3 dagen na toediening.

7: Lichaamsactiviteit wordt gemeten doormiddel van een dosistempometer, gamma camera of PET scanner 48 uur post ¹²⁴I of ¹³¹I toediening.

8: Lichaamsactiviteit wordt gemeten doormiddel van een dosistempometer of gamma camera 48 uur post ¹²⁴I of ¹³¹I toediening.

9: De OLINDA/EXM methode berekent de geabsorbeerde dosis in de gehele longen in Gy, hierbij worden de laesies in de longen niet meegerekend.

10: De toegediende dosis is uiteindelijk bepaald door de volgende dosimetriemethoden, de andere dosimetriemethode is ook toegepast echter had hier meer/minder gegeven moeten worden om alle

laesies op 100% te krijgen of minder om gezond weefsel te sparen. BM=beenmerg, LB=lesion-based

11: Het aantal laesies over de gehele patiëntengroep met een geabsorbeerde dosis meer dan 80 Gy wordt in percentage weergegeven. Hierbij geeft 100 procent aan dat alle laesies meer dan 80 Gy geabsorbeerd hebben, dit betekend dat 95 procent van de laesies effectief behandeld zijn(15).

12: Het aantal patiënten met een lichaamsactiviteit na 48 uur van minder dan 4,44GBq, of minder dan 2,96 GBq bij longmetastasen, in percentage. 100 procent geeft weer dat geen enkele patiënt toxiciteit toonde in de longen.

13: Het aantal patiënten met een geabsorbeerde dosis minder dan 27,25 Gy in percentage. 100 procent geeft weer dat geen enkele patiënt toxiciteit toonde in de longen.

14: Het aantal patiënten met een geabsorbeerde bloeddosis minder dan 2 Gy in percentage. 100 procent geeft weer dat geen enkele patiënt myelotoxiciteit toonde.

15-16: Geeft in percentage de verlaging van de Tg concentratie aan. De Tg concentratie meting minder dan 12 maanden of meer dan 12 maanden posttherapie is uitgevoerd. De behandeling heeft een positief effect gehad, wanneer de Tg concentratie is verlaagd.

17: De conclusie is zelf gegenereerd door de auteur omdat een patiënten selectie heeft plaatsgevonden tijdens deze literatuurstudie. Hierdoor was de conclusie gegeven in de desbetreffende studie niet overeenstemmend met de geïncludeerde patiënten.

4. Discussie en conclusie

Middels deze literatuurstudie is onderzoek verricht in hoeverre de diverse dosimetriemethoden het therapeutisch effect bij de behandeling van gedifferentieerd schildkiercarcinoom met ^{131}I beïnvloeden. De effecten zijn hierbij gedefinieerd als geabsorbeerde dosis in laesies, geabsorbeerde dosis in gezond weefsel en Tg-concentratie.

In de zeven geïnccludeerde studies werd bij één studie enkel de beenmergdosimetriemethode toegepast (10). De overige zes studies combineerde de beenmergdosimetriemethode en de lesion-based dosimetriemethode (12, 13, 17, 22-24). Van de zes studies werd in vijf studies de toegediende dosis berekend op basis van de beenmergdosimetriemethode (12, 13, 22-24). Het gevolg hiervan was dat enkele laesies inefficiënt behandeld werden (0-71.4 procent) (12, 13, 22-24). Eén studie had de toegediende dosis berekend op basis van de lesion-based dosimetriemethode (17). Dit resulteerde dat van de 27 patiënten, 1 patiënt een dosis had ontvangen boven de maximale dosis opgesteld door de beenmergdosimetriemethode (17). Het blijkt dus dat het veelal onmogelijk is om beide dosimetrie methode toe te passen omdat in de zes geïnccludeerde studies maar bij enkele patiënten gelukt was beide dosimetriemethode te combineren (12, 13, 17, 22-24). Vijf studies besloten om het gezond weefsel te sparen met als gevolg sommige laesies inefficiënt te behandelen. Het lijkt erop dat de lesion-based dosimetriemethode resulteert in een te hoge dosis in het gezonde weefsel, waardoor de dosis beter op basis van de beenmergdosimetriemethode kan worden toegediend.

De bevindingen met betrekking tot de geabsorbeerde dosis in laesies suggereren dat de LDpA-dosimetrieberekenmethode op basis van een ^{124}I PET-CT leidt tot het hoogste percentage laesies dat effectief behandeld wordt. Echter moet in acht gehouden worden dat de geïnccludeerde studies allen kleine patiëntenpopulaties bevatten. Een grote variatie in uptake van de laesies tussen verschillende patiënten, de grote variatie in uptake tussen verschillende laesies in één patiënt en de variabele biologische halfwaardetijd tussen laesies kunnen alle leiden tot afwijkende uptakewaarden bij kleine patiëntengroepen (6, 8, 9, 26). Ook moet in acht worden genomen dat deze studie de enige geïnccludeerde studie was die de lesion-based dosimetrie methode verkoos boven de beenmergdosimetriemethode, waardoor het logisch is dat de laesie-uptake hier hoger was (17). De literatuur suggereert echter, zoals verder wordt toegelicht in bijlage III, dat een rekenmethode op basis van de Monte-Carlomethode accurater is dan een rekenmethode op basis van de Medical Internal Radiation Dose-formule (MIRD-formule) (27, 28). Daarnaast wordt gesuggereerd dat ^{124}I -PET-CT accurater is dan ^{131}I -SPECT-CT voor de detectie van laesies (29). Met bovenstaande gegevens wordt in de literatuur gesteld dat de 3D-RD-berekenmethode volgens de Monte-Carlomethode op basis van ^{124}I PET-CT de meest accurate berekenmethode is. De 3D-RD-berekenmethode werd in deze literatuurstudie bij enkel één patiënt uitgevoerd. Daarnaast was deze patiënt slechts 11 jaar oud. De geabsorbeerde dosis bij kinderen kan overschat worden, omdat veelal dezelfde bio kinetische gegevens worden gebruikt als bij volwassenen. De biokinetiek bij kinderen is sneller, waardoor het kan zijn dat 80 Gy berekend is maar dat er minder dan 80 Gy in de laesies terecht is gekomen (25).

Hierdoor lijkt het alsof de kinderen een efficiënte behandeling ontvingen terwijl ze in werkelijkheid een inefficiënte behandeling ontvingen.

Gegeven de resultaten met betrekking op de geabsorbeerde dosis in gezond weefsel zijn een aantal interpretaties gevormd. Slechts één patiënt had een dosis ontvangen boven de aanbevolen dosis volgens de beenmergdosimetriemethode (17). De diverse beenmergdosimetriemethoden hebben ertoe geleid dat 79 van alle 80 patiënten bespaard bleven van myelotoxiciteit en 47 van de 47 patiënten bespaard bleven van longtoxiciteit (12, 13, 17, 22-24). Echter doordat de dosis beperkt werd door het gezond weefsel, ontvingen de laesies een variabele uptake (0 tot 78 procent) (12, 13, 17, 22-24). De literatuur suggereert dat de dosis in het myelum volgens bloedmonsters met het radionuclide ¹³¹I het betrouwbaarst te berekenen is. De longdosis is volgens de OLINDA/EXM berekenmethode op basis van een ¹²⁴I PET-CT het meest betrouwbaar te berekenen volgens de literatuur omdat de laesies in de longen niet meegerekend worden bij het bepalen van de longdosis (12, 14, 22, 24).

De resultaten met betrekking tot de Tg-concentratie hebben niet geleid tot conclusies. Enkel bij twee patiënten werd de follow-up volgens Tg-concentratie metingen beschreven (12, 24). De resultaten zijn hierdoor niet representatief voor alle patiënten met gemetastaseerd DTC (30).

Opvallend is dat in de literatuur gesuggereerd wordt dat ¹²⁴I PET-CT de mogelijkheid heeft om beter metastasen te detecteren dan ¹³¹I SPECT-CT/WBS (17, 23, 29). Wanneer pre-therapie een ¹²⁴I PET-CT wordt uitgevoerd voor het bepalen van de stadiëring, kan lesion-based dosimetrie ondersteuning bieden bij het aanpassen van de behandeling. Daarnaast kan ontdekt worden wat de biokinetiek is van verschillende laesies en in welke mate laesies uptake tonen. Wanneer een snelle biokinetiek of een lage laesie-uptake gediagnostiseerd wordt, kan gekozen worden om de desbetreffende metastasen volgens externe radiotherapie of chemotherapie te behandelen omdat deze niet te behandelen zijn met het radionuclide ¹³¹I (17, 23, 29). Echter bevindt dit niet in het kader van de onderzoeksvraag en daarom is dit ook niet verder onderzocht in deze literatuurstudie.

Deze studie heeft een aantal voordelen ten opzichte van eerder uitgebrachte literatuurstudies omtrent de diverse dosimetriemethode. Zo includeerde deze literatuurstudie enkel studies vanaf 2006 zodat een studie werd geproduceerd over de huidige stand van zaken bij de diverse dosimetriemethoden op basis van beeldvorming. Daarnaast was tijdens de zoekactie geen literatuurstudie gevonden die de mogelijkheden onderzocht om de lesion-based dosimetrie methode te combineren met de beenmergdosimetriemethode. Dit suggereert dat dit de eerste literatuur studie waarin dit werd onderzocht. Een ander sterk punt was dat na het includeren van studies de patiënten binnen de studies werden geïnccludeerd. Hierdoor werden enkel patiënten geïnccludeerd welke een dosimetriemethode hadden ondergaan en waarvan een van de drie uitkomstmaten bekend was. Zo konden enkele artikelen toch worden geïnccludeerd wat resulteerde in een grotere patiëntengroep. Een grotere patiëntengroep leidt tot een vollediger beeld van de resultaten met betrekking tot het effect van ¹³¹I therapie op laesies (30).

Rekening moet worden gehouden dat deze studie enkele zwakke punten bevat. Door deze literatuurstudie werd gekeken naar het aantal laesies wat effectief behandeld werden. Echter wordt

een patiënt enkel effectief behandeld wanneer alle laesies van de patiënt meer dan 80 Gy ontvingen. Het kan dus zijn dat een hoog percentage effectief behandelde laesies niet leidt tot een hoog percentage effectief behandelde patiënten. Het is mogelijk dat in veel patiënten steeds één laesie niet effectief behandeld was waardoor de patiënt uiteindelijk een ineffectieve behandeling ontving. Daarnaast hebben vijftig patiënten ^{131}I -dosis ontvangen voordat een therapeutische dosis op basis van een lesion-based of beenmergdosimetriemethode was toegediend (10, 13, 22, 24). Terwijl dertig patiënten direct een therapeutische dosis toegediend kregen, zonder een eerdere dosis te hebben ontvangen (12, 17, 23). Eén of meerdere voorafgaande therapieën verhoogt de kans op dedifferentiatie van DTC doordat de gemetastaseerde cellen door een inefficiënte therapie kunnen muteren. Dit heeft een negatieve invloed op de prognose, omdat gemuteerde cellen niet effectief behandeld kunnen worden met ^{131}I (8, 18). Meerdere therapieën kunnen een negatieve invloed hebben op de resultaten met betrekking tot het effect van de geabsorbeerde dosis in laesies, doordat het kan zijn dat laesies geen of weinig uptake tonen bij hoge therapeutische dosissen. Het gevolg hiervan is dat het lijkt alsof de lesion-based of beenmergdosimetriemethode tot een ineffectieve behandeling heeft geleid, terwijl wanneer direct een dosimetriemethode was toegepast dit misschien wel een effectieve behandeling had veroorzaakt.

De resultaten van het onderzoek dat is uitgevoerd door Maxon et al. naar lesion-based dosimetrie wordt veelal toegepast in de praktijk voor de hoeveelheid uptake in laesies en het schildklierrest, waarbij laesies meer dan 80 Gy en schildklierrest meer dan 300 Gy moeten ontvangen (15). Echter werd tijdens de studie van Maxon et al. geen rekening gehouden met strooistraling, biokinetische halfwaardetijden en werden voor deze studie slechts 76 patiënten geïnccludeerd (15). Beargumenteerd kan worden dat deze 80 Gy niet meer de juiste standaardwaarde is. De studie van Freudenberg et al. heeft de grens van 100 Gy toegepast. In deze studie was follow up periode echter te kort om aan te kunnen tonen of 100 Gy in laesies daadwerkelijk effectief is (17). Door gebrek aan recente studies met grote patiëntengroepen wordt de 80 Gy uptake vooralsnog gebruikt als de standaard uptakewaarden (9, 15, 26).

Naar aanleiding van deze literatuurstudie dient men in de praktijk alert te zijn dat de lesion-based dosimetrie methode aan de hand van ^{124}I PET-CT een nog niet bewezen behandelmethode is. Deze methode heeft echter wel mogelijkheden om laesies te detecteren die een slechte uptake tonen. In dit geval kan een alternatieve behandeling gekozen worden (17, 23, 29). De mogelijkheden van beenmergdosimetriemethoden zijn daarentegen veelbelovend en moeten in de praktijk duidelijk zijn omdat ernstige bijwerkingen voorkomen kunnen worden door het sparen van gezond weefsel (17, 23, 29).

Deze literatuurstudie heeft echter niet geleid tot de aanbeveling om dosimetrie toe te voegen aan de richtlijn van Centraal Begeleidingsorgaan (9). Tot dusver is te weinig onderzoek uitgevoerd naar het effect van diverse dosimetriemethoden op de behandeling van gedifferentieerd schildkliercarcinoom met ^{131}I . Aanbevolen wordt een observationele studie en een RCT uit te voeren. De observationele studie dient te controleren of een uptake in laesies van 80 Gy nog actueel is en daadwerkelijk tot een effectieve dosis leidt. Hierbij moeten patiënten worden geïnccludeerd die een therapeutische dosis ^{131}I

hebben ontvangen na thyroïdectomie waarbij pre-therapie een ^{124}I PET-CT scan is uitgevoerd. Aan hand van deze ^{124}I PET-CT beelden in combinatie met de toegediende therapeutische dosis wordt de laesie-uptake berekend door middel van de 3D-RD-berekenmethode. De literatuur suggereert dat de 3D-RD-berekenmethode op basis van ^{124}I PET-CT het meest accuraat is voor het berekenen van de laesie-uptake (17, 22, 31). In de RCT moet onderzocht worden of de beenmergdosimetriemethode tot een effectievere behandeling leidt dan de vooralsnog als standaard beschouwde empirische toediening (9, 10). Hierbij worden twee grote patiëntengroepen met gemetastaseerd DTC behandeld met een therapeutische dosis ^{131}I . Bij het includeren van grotere patiëntengroepen wordt een vollediger beeld gevormd welke representatiever zijn voor de patiënten in de praktijk (30). De ene groep krijgt een dosis toegediend op empirische wijze, de tweede groep krijgt een dosis berekend doormiddel van de beenmergdosimetriemethode. Beenmergdosimetrie wordt gekozen omdat deze methode de hoogst mogelijke dosis wordt gegeven zonder toxiciteit te veroorzaken (12, 13, 22-24). De Tg-concentratie wordt voor minimaal 24 maanden ieder half jaar gemonitord als uitkomstmaat voor het effect van de ^{131}I -therapie voor beide aanbevolen studies.

Op basis van de bevindingen kan geconcludeerd worden dat de invloed van de diverse dosimetriemethode uiteenlopend is. De resultaten van deze studie suggereren dat de dosis berekend door lesion-based dosimetriemethode tot een te hoge dosis in het gezonde weefsel kan leiden. Zo kan beter de dosis op basis van de beenmergdosimetriemethode worden toegediend. Op dit moment lijkt de beenmergdosimetriemethode de meest veilige ^{131}I -behandeling, aangezien de laesies hier een zo hoog mogelijke dosis ontvangen zonder dat bijwerkingen ontstaan. Vervolgonderzoek met grotere patiëntengroepen waarbij de Tg-concentratie voor een langere periode gemonitord word is nodig om daadwerkelijke uitspraken te kunnen doen. Opvallend is dat een lesion-based dosimetrie methode wel de mogelijkheid biedt laesies met een lage uptake te detecteren en daardoor een aanpassing door te voeren bij de behandeling met de ^{131}I door middel van externe radiotherapie of chemotherapie.

Literatuurlijst

1. Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(5):525-31. Epub 2008/11/20.
2. Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(6):395-404. Epub 2010/07/16.
3. Martinez Trufero J, Capdevilla J, Cruz JJ, Isla D. SEOM clinical guidelines for the treatment of thyroid cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2011;13(8):574-9. Epub 2011/08/09.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. SEER Webpage: Bethesda, MD; 2012 [cited 2013 15-07].
5. Nix P, Nicolaidis A, Coatesworth AP. Thyroid cancer review 2: management of differentiated thyroid cancers. *Int J Clin Pract*. 2005;59(12):1459-63.
6. Links TP, Huysmans DA, Smit JW, de Heide LJ, Hamming JF, Kievit J, et al. Richtlijn 'Gedifferentieerd schildkliercarcinoom', inclusief de diagnostiek van de schildkliernodus. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007;2007(151):1777-82.
7. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1941-59.
8. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of 124I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38 Suppl 1:S48-56. Epub 2011/04/13.
9. Centraal Begeleidingsorgaan. Schildkliercarcinoom Landelijke Richtlijn versie 1.1. In: *Schildkliercarcinoom W*, editor. 2007.
10. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of 131I for therapy of differentiated thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3217-25. Epub 2011/08/19.
11. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. 1962;87:171-82. Epub 1995.
12. Hobbs RF, Wahl RL, Lodge MA, Javadi MS, Cho SY, Chien DT, et al. 124I PET-based 3D-RD dosimetry for a pediatric thyroid cancer patient: real-time treatment planning and methodologic comparison. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1844-7. Epub 2009/10/20.
13. Song H, He B, Prideaux A, Du Y, Frey E, Kasecamp W, et al. Lung dosimetry for radioiodine treatment planning in the case of diffuse lung metastases. *J Nucl Med*. 2006;47(12):1985-94.
14. Press OW, Early JF, Appelbaum FR, Martin PJ, Badger CC, Nelp WB, et al. Radiolabeled-antibody Therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *The New England Journal Of Medicine*. 1993;329(17):1219-24.

15. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *The New England Journal Of Medicine* 1983;309(16):937-41. Epub 19831123.
16. Maxon HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. 1990;19(3):685-718. Epub 1991/02/04.
17. Freudenberg L, Jentzen W, Görges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J, et al. 124I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: Therapeutic impact. *Nuklearmedizin*. 2007.
18. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, Pink R, Knust J, Gorges R, et al. Value of (124)I-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *European radiology*. 2004;14(11):2092-8. Epub 2004/07/03.
19. Gregory RA, Hooker CA, Partridge M, Flux GD. Optimization and assessment of quantitative 124I imaging on a Philips Gemini dual GS PET/CT system. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(7):1037-48. Epub 2009/03/17.
20. Wouters E, Zaalén Yv. *Praktijkgericht onderzoek in de paramedische zorg*. Bussum: Coutinho; 2012.
21. Dutch CochraneCentre. Voor het beoordelen van een artikel over de waarde van een diagnostische test. In: Centre DC, CBO Kg, Huisartensgenootschap N, zorgverzekeringen Cv, Specialisten zNedOvM, editors. *Evidence-Based RichtlijnOntwikkeling*. Eindhoven2013. p. 1-11.
22. Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcatili S, Civollani S, et al. Usefulness of 124I PET/CT imaging to predict absorbed dose in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with 131I. *QJ Nucl med mol imaging*. 2012;56(6):509-14.
23. Capocchetti F, Criscuoli B, Rossi G, Ferretti F, Manni C, Brainzoni E. The effectiveness of 124I PETCT in patients with differentiated thyroid cancer. *QJ Nucl med mol imaging*. 2009;53:536-45.
24. Sisson C, dewaraja YK, Wizauer EJ, Giordano TJ, Avram AM. Thyroid carcinoma metastasis to skull with infringement of brain treatment with radioiodine. *Mary Ann Liebert Inc*. 2009;13(3):1089-97.
25. Barneveld PC, van Urk P. *Aanbeveling nucleaire geneeskunde*. Neer: Kloosterhof acquisitie services; 2007. 255-68 p.
26. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med*. 1991;33(6):1132-6. Epub 19920706.
27. Reynaert N, Marck S, Schaart D, Zee W, Tomsej M, Vliet-Vroegindeweij C, et al. Monte carlo treatment planning. *NCS*. 2006;1(1):1-174.
28. Wilderman SJ, Dewaraja YK. Method for Fast CT/SPECT-Based 3D Monte Carlo Absorbed Dose Computations in Internal Emitter Therapy. *IEEE transactions on nuclear science*. 2007;54(1):146-51. Epub 2007/02/17.
29. de Pont C, Halder S, Bucerius J, Mottaghy F, Brans B. 124I PET/CT in the pretherapeutic staging of differentiated thyroid carcinoma: comparison with posttherapy 131I SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):693-700. Epub 2013/01/24.

30. Mc Quay H, Moore R. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Annals of internal medicine*. 1997;126(13):712-20.
31. Sgouros G, Hobbs RF, Atkins FB, Van Nostrand D, Ladenson PW, Wahl RL. Three-dimensional radiobiological dosimetry (3D-RD) with ¹²⁴I PET for ¹³¹I therapy of thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38 Suppl 1:S41-7. Epub 2011/04/13.

Bijlage I Uitleg beenmergdosimetriemethode

Deze methode berekent de maximale toedienbare dosis die gegeven kan worden zonder ernstige schade aan te brengen in het beenmerg en de longen (7, 11). Zo mag binnen 48 uur de dosis in het bloed niet meer dan 2 Gy bedragen en de lichaamsactiviteit niet meer dan 4,44 GBq zijn om hoge toxiciteit te voorkomen. De lichaamsactiviteit moet na 48 uur minder dan 2,96 GBq zijn wanneer longmetastasen zijn gediagnosticeerd, omdat het gezonde longweefsel extra dosis ontvangt van de longmetastasen (7, 9, 11). Worden deze waarden overschreden, dan kunnen zich ernstige aandoeningen zoals longontstekingen, longfibrose en myelotoxiciteit voordoen (7, 9). In 1993 heeft Press et al. aangetoond dat gezond longweefsel een dosis van 27,25 Gy kan tolereren zonder toxiciteit te veroorzaken (14). Tegenwoordig wordt 27,25 Gy regelmatig toegepast ter vervanging van lichaamsactiviteitsmeting bij de beenmergdosimetriemethode (12, 13). Hierbij wordt de longdosis op basis van ^{131}I -SPECT(-CT) of ^{124}I -PET(-CT) berekend.

De bloeddosis wordt normaliter bepaald door meerdere bloedmonsters af te nemen gedurende drie dagen na de pre-therapeutische dosis, of door de gehele lichaamsactiviteit te meten na 48 uur met een dosistempometer (17). Er worden meerdere bloedmonsters genomen zodat gedurende de twee dagen een cumulatief schema gemaakt kan worden en de cumulatieve bloeddosis berekend kan worden. De toxiciteit van de longen wordt gecontroleerd door 48 uur na de pre-therapeutische dosis de gehele lichaamsactiviteit te meten met een dosistempometer of volgens OLINDA/EXM-berekenmethode de longen te berekenen (24). De OLINDA/EXM-berekenmethode wordt verder toegelicht in bijlage III. Centra hanteren normaliter één van de twee methoden om de toxiciteit van de longen te berekenen.

Bijlage II Uitleg lesion-based dosimetriemethode

Deze methode berekent op basis van een ^{131}I -SPECT(-CT) of ^{124}I -PET(-CT) de minimale toedienbare dosis ^{131}I die kan worden toegediend, waarbij de schildklierrest en laesies remissie vertonen (7, 15, 16). In de studie van Maxon et al. wordt geconcludeerd dat het schildklierrest meer dan 300 Gy en laesies meer dan 80 Gy moet ontvangen door middel van ^{131}I , dit werd door middel van WBS-beelden berekend tijdens de therapie (7, 16). Van deze waarden wordt verondersteld dat een effectieve dosis wordt afgegeven voor de behandeling van metastasen en schildklierrest waarbij 95 procent van de laesies en 74 procent van het schildklierrest effectief behandeld wordt (15, 16). Deze methode is ontwikkeld om een zo laag mogelijke dosis te kunnen toedienen, terwijl de schildklierrest meer dan 300 Gy en iedere laesie meer dan 80 Gy ontvangt.

Echter zijn geen Randomized Controlled Trials (RCT) uitgevoerd die relatief hoge empirische doseringen vergelijken met lesion-based dosimetrie bepaalde doseringen om een effectieve behandeling bij 95 procent van de laesies te verifiëren (9, 15, 16). Daarnaast werd tijdens de studie van Maxon et al. geen rekening gehouden met strooistraling en biokinetische halfwaardetijd (15, 16). Bij gebrek aan studies op dit gebied dienen ziekenhuiscentra toch een dosis toe waardoor het schildklierrest meer dan 300 Gy ontvangt en laesies meer dan 80 Gy ontvangen (12, 17).

Bijlage III Uitleg nieuwe dosimetrische rekenmethoden

Enkele nieuwe dosimetrische rekenmethoden zijn de *three-dimensional-internal dosimetry* (3D-ID), *three-dimensional-radiobiologie dosimetry* (3D-RD), *lesion dose per administered ¹³¹I activity* (LDpA), *organ level internal dose assessment/exponential modeling* (OLINDA/EXM) en *dose planning method* (DPM). Grofweg zijn de dosimetrische rekenmethoden onder te verdelen in twee categorieën: de berekenmethode gebaseerd op de Monte-Carlomethode en de berekenmethode gebaseerd op Medical Internal Radiation Dose-formule (MIRD-formule).

De 3D-ID-, 3D-RD- en de DPM-berekenmethode zijn gebaseerd op de Monte-Carlomethode (27, 28, 31). Deze methode maakt gebruik van weefselverzwakkingen gebaseerd op Hounsfield units (HU). De HU worden door CT-beelden bepaald en gekoppeld aan SPECT- of PET-beelden. De Monte-Carlomethode simuleert vervolgens het verschil van een dosis in een voxel over een bepaalde tijd. Het verschil hiertussen is de geabsorbeerde dosis. De tijd van de pre-therapeutische PET-CT of SPECT-CT na toediening van ¹²⁴I of ¹³¹I wordt gemonitord, waardoor de geabsorbeerde dosis per tijdseenheid wordt bepaald. Door het handmatig invoeren van region of interest (ROI), of het selecteren van drempelwaarden op HU, is de geabsorbeerde dosis van gezond weefsel en laesies specifiek te berekenen. Het nadeel hiervan is het tijdrovende intekenen van de ROIs en de zware berekeningen die nodig zijn door de computer (27, 28). De DPM-berekenmethode is afgeleid uit de radiotherapie waarbij een externe stralingsbundel wordt gehanteerd in plaats van een interne stralingsbron (28). Hierdoor is deze methode minder betrouwbaar dan de 3D-ID- en 3D-RD-methode (31). De laatstgenoemde methoden zijn specifiek ontwikkeld om de biologische halfwaardetijd mee te nemen in de berekening. De 3D-ID-methode maakt echter geen onderscheid tussen β - en γ -straling, wat een essentieel verschil vormt voor de weefsel- of laesiereactie. De 3D-RD-methode maakt hier wel onderscheid tussen. Daardoor wordt een realistischer beeld gevormd van de geabsorbeerde dosis in laesies (31).

De OLINDA/EXM- en LDpA-berekenmethode zijn gebaseerd op de MIRD-formule. Dit is een eenvoudige formule voor het berekenen van de geabsorbeerde dosis (17, 22). Deze methode gaat ervan uit dat alle organen of laesies bolvormig zijn. Daarnaast hanteert deze methode de biologische halfwaardetijd van het lichaam en de fysiologische halfwaardetijd van het radionuclide. De biologische halfwaardetijd wordt gemonitord door meerdere pre-therapeutische PET(-CT) of SPECT(-CT) scans waarbij de tijd toediening en uptake gemonitord wordt (17, 22). De OLINDA/EXM en de LDpA berekenen beide het aantal mGy per toegediende MBq in een laesie. Het enige onderscheid is dat de LDpA enkel de verhouding tussen toegediende dosis en geabsorbeerde dosis van laesies berekent en dat OLINDA/EXM ook andere structuren kan berekenen (17, 22). De literatuur suggereert echter dat de Monte-Carlomethode accurater is dan de MIRD-formule omdat de Monte-Carlomethode per voxel de uptake berekend en de MIRD-formule vanuit een bolvormige structuur om de hotspot (27, 28).

Bijlage IV Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies

Tabel 2. Kwaliteitsbeoordeling van de studie: “¹²⁴I-PET dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: Therapeutic impact.” Auteurs: Freudenberg L, Jentzen W, Görges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J en Bockisch A. (17)

Omschrijving:	Ja/nee
Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?	Ja
Worden de voorgaande ablatie of therapeutische behandelingen benoemd?	Ja
Is de methode zo omschreven dat de studie reproduceerbaar is?	Ja
Zijn de resultaten duidelijk omschreven?	Ja
Wordt een logische conclusie getrokken op basis van de resultaten?	Ja
Wordt in de discussie voldoende vermeld wat de beperkingen zijn van het onderzoek?	Ja
Kan het gevonden resultaat worden toegepast in de Nederlandse situatie?	Ja

Tabel 3. Kwaliteitsbeoordeling van de studie: “Usefulness of ¹²⁴I PET/CT imaging to predict absorbed doses in patients affected by metastatic thyroid cancer and treated with ¹³¹I.” Auteurs: Pettinato C, Monari F, Nanni C, Allegri V, Marcatili S, Civollani S, Sima S, Spezi E, Mazzarotto R en Fanti S. (22)

Omschrijving:	Ja/nee
Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?	Ja
Worden de voorgaande ablatie of therapeutische behandelingen benoemd?	Ja
Is de methode zo omschreven dat de studie reproduceerbaar is?	Ja
Zijn de resultaten duidelijk omschreven?	Ja
Wordt een logische conclusie getrokken op basis van de resultaten?	Ja
Wordt in de discussie voldoende vermeld wat de beperkingen zijn van het onderzoek?	Ja
Kan het gevonden resultaat worden toegepast in de Nederlandse situatie?	Ja

Tabel 4. Kwaliteitsbeoordeling van de studie: “The effectiveness of ¹²⁴I PETCT in patients with differentiated thyroid cancer.” Auteurs: Capocchetti F, Criscuoli B, Rossi G, Ferretti F, Manni C en Brainzoni E. (23)

Omschrijving:	Ja/nee
Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?	Ja
Worden de voorgaande ablatie of therapeutische behandelingen benoemd?	Ja
Is de methode zo omschreven dat de studie reproduceerbaar is?	Ja
Zijn de resultaten duidelijk omschreven?	Ja
Wordt een logische conclusie getrokken op basis van de resultaten?	Ja
Wordt in de discussie voldoende vermeld wat de beperkingen zijn van het onderzoek?	Ja
Kan het gevonden resultaat worden toegepast in de Nederlandse situatie?	Ja

Tabel 5 Kwaliteitsbeoordeling van de studie: "124I PET-based 3D-RD dosimetry for a pediatric thyroid cancer patient: Real-time treatment planning and methodologic comparison." Auteurs: Hobbs RF, Wahl RL, Lodge MA, Javadi MS, Cho SY, Chien DT, Ewertz ME, Esaias CE, Ladenson PW en Sgouros G. (12)

Omschrijving:	Ja/nee
Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?	Nee
Worden de voorgaande ablatie of therapeutische behandelingen benoemd?	Ja
Is de methode zo omschreven dat de studie reproduceerbaar is?	Ja
Zijn de resultaten duidelijk omschreven?	Ja
Wordt een logische conclusie getrokken op basis van de resultaten?	Ja
Wordt in de discussie voldoende vermeld wat de beperkingen zijn van het onderzoek?	Ja
Kan het gevonden resultaat worden toegepast in de Nederlandse situatie?	Ja

Tabel 6. Kwaliteitsbeoordeling van de studie: "Thyroid carcinoma metastasis to skull with infringement of brain: treatment with radioiodine." Auteurs: Sisson C, dewaraja YK, Wizauer EJ, Giordano TJ en Avram AM. (27)

Omschrijving:	Ja/nee
Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?	Nee
Worden de voorgaande ablatie of therapeutische behandelingen benoemd?	Ja
Is de methode zo omschreven dat de studie reproduceerbaar is?	Ja
Zijn de resultaten duidelijk omschreven?	Ja
Wordt een logische conclusie getrokken op basis van de resultaten?	Ja
Wordt in de discussie voldoende vermeld wat de beperkingen zijn van het onderzoek?	Ja
Kan het gevonden resultaat worden toegepast in de Nederlandse situatie?	Ja

Tabel 7. Kwaliteitsbeoordeling van de studie: "Lung dosimetry for radioiodine treatment planning in the case of diffuse lung metastases." Auteurs: Song H, He B, Prideaux A, Du Y, Frey E, Kasecamp W, Ladenson PW, Wahl RL en Sgouros G. (31)

Omschrijving:	Ja/nee
Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?	Nee
Worden de voorgaande ablatie of therapeutische behandelingen benoemd?	Ja
Is de methode zo omschreven dat de studie reproduceerbaar is?	Ja
Zijn de resultaten duidelijk omschreven?	Ja
Wordt een logische conclusie getrokken op basis van de resultaten?	Ja
Wordt in de discussie voldoende vermeld wat de beperkingen zijn van het onderzoek?	Ja
Kan het gevonden resultaat worden toegepast in de Nederlandse situatie?	Ja

Tabel 8. Kwaliteitsbeoordeling van de studie: "Efficacy of dosimetric Versus empiric prescribed activity of ¹³¹I fot therapy of differentiated thyroid cancer." Auteurs: Klubo-Gwiezdzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, Burman K, Jonklaas J, Mete M en Wartosky L. (10)

Omschrijving:	Ja/nee
Zijn de in- en exclusie criteria benoemd?	Ja
Worden de voorgaande ablatie of therapeutische behandelingen benoemd?	Ja
Is de methode zo omschreven dat de studie reproduceerbaar is?	Ja
Zijn de resultaten duidelijk omschreven?	Ja
Wordt een logische conclusie getrokken op basis van de resultaten?	Ja
Wordt in de discussie voldoende vermeld wat de beperkingen zijn van het onderzoek?	Ja
Kan het gevonden resultaat worden toegepast in de Nederlandse situatie?	Ja