

Vergelijking van botskans: eerste stap richting transitie van [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT naar Na[¹⁸F]F PET/CT

J.I. Barends¹; A. van de Burgt, MSc¹; W. Six, MD²; W. van Laar, MD²; N.M. Bakker, MSc³; F. Smit, MD¹

¹Afdeling Nucleaire Geneeskunde, ²Afdeling Orthopedie, ³Afdeling Klinische Fysica, Alrijne Ziekenhuis, Leiderdorp

Abstract

Introductie. De diagnostische workflow voor patiënten met onduidelijke voet- en/of enkelklachten is niet eenduidig. Dit resulteert in een grote variatie in aangevraagde diagnostische beeldvorming. Deze workflow is een tijdrovend proces en leidt daarnaast ook tot ongemak en onzekerheid voor de patiënt. ¹⁸Fluoride-Natriumfluoride Positron Emission Tomography gecombineerd met Computed Tomography (Na[¹⁸F]F PET/CT) zou kunnen zorgen voor een efficiëntere workflow. Het doel van de vergelijking van statische [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT met statische Na[¹⁸F]F PET/CT is om inzicht te krijgen of de transitie van SPECT/CT naar PET/CT mogelijk is en daarnaast bijdraagt aan de diagnostische workflow. **Methode.** Patiënten met voet en/of enkelklachten die een botskans op zowel de SPECT/CT als de PET/CT hebben gehad tussen maart 2020 en mei 2020 werden geëvalueerd. De resultaten van de scans werden door de nucleair geneeskundige en de orthopedisch chirurg bekeken en visueel beoordeeld. Om inzicht te geven in de twee modaliteiten werden drie patiëntcasussen besproken. **Resultaten.** De statische SPECT/CT en PET/CT scan zijn bij 10 patiënten geëvalueerd. Ten

eerste toonde de PET scan een lagere effectieve dosis (1,9 vs. 3,4 mSv) ten opzichte van de SPECT/CT. Daarnaast was de tijd tussen de injectie met de tracer en de statische scan korter (49 vs. 190 minuten) bij de PET-scan vergeleken met de SPECT-scan. De op de SPECT zichtbare afwijkingen waren allemaal zichtbaar op de PET-beelden. Bovendien werden op de PET-beelden nog extra laesies gezien met verhoogde opname.

Conclusie. De patiëntcasussen laten veelbelovende resultaten zien met voordelen voor de statische PET/CT scan ten opzichte van de statische SPECT/CT scan.

Introductie

In vivo beeldvorming draagt bij aan het vinden van de oorzaak van atypische klachten door anatomische en/of functionele informatie te verstrekken. Door de complexe anatomie en functie van de voet en de enkel kan een diagnose van voet- en/of enkelklachten een klinische uitdaging zijn. Daarnaast is de patiëntenpopulatie met voet/enkelklachten een heterogene groep die een grote diversiteit aan klachten vertonen (1). Enkele of meerdere beeldvormingsmodaliteiten zijn betrokken bij de diagnostische workflow: standaard röntgenfoto's, computertomografie (CT), magnetische resonantie (MR) en/of echografie (2). Nucleaire

beeldvorming, zoals Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)/CT en Positron Emission Tomography (PET)/CT, al dan niet gecombineerd met een gelijktijdige CT voor anatomische correlatie en verzwakkingscorrectie, wordt ook gebruikt in de orthopedische diagnostiek en heeft de mogelijkheid om zowel de functionele als de anatomische beeldvorming te fuseren. Het optimaliseren van de beeldvorming workflow zal helpen om het aantal scans en de tijd tot behandeling te verminderen, wat leidt tot minder ongemak en onzekerheid voor de patiënt.

Technetium 99m-hydroxydifosfonaat ([^{99m}Tc]Tc-HDP) SPECT/CT wordt gebruikt bij kwaadaardige botaandoeningen, bijvoorbeeld het vinden van botmetastasen (3). Voor orthopedische doeleinden wordt er een drie fasen botskans gemaakt (4). Deze bestaat uit een dynamische en statische component. [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT is in staat om het botmetabolisme in beeld te brengen (4). Het nadeel van deze techniek is dat het een lage specificiteit heeft. Oorzaak hiervan is dat vrijwel alle skeletaandoeningen zoals inflammatie, infectie, remodellering, en trauma focale opname kan geven. Interpretatie is daardoor een uitdaging mede vanwege de lage spatiale resolutie van SPECT (5). In combinatie met CT kan de specificiteit van het gecombineerde onderzoek sterk worden verbeterd. Bij het gebruik van ¹⁸Fluoride-

Natriumfluoride (Na^{18}F) PET/CT kan een hogere resolutie dan beeldvorming middels SPECT worden bereikt. Daardoor is het potentieel een specifiekere en gevoeliger modaliteit (6,7). Dit is al bewezen voor de detectie van skeletmetastasen (8). Standardised Uptake Value (SUV) is een semi-kwantitatieve weergave van de concentratie van radiofarmaceutica in de respectieve weefsels. In PET beeldvorming kan deze waarde worden gebruikt voor het voorspellen en classificeren van ziekten (9), maar ook voor het vervolgen van patiënten met klinisch onduidelijke orthopedische klachten.

Door osteogenese worden Na^{18}F en $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP beide ingebouwd in hydroxyapatiet. Hierdoor visualiseren de tracers beide het botmetabolisme (10,11). Na^{18}F wordt gebruikt voor oncologische toepassingen en is in Amerika een geregistreerde tracer sinds 1975 (12,13). Bovendien is de Na^{18}F opname sneller dan de opname van $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP. De SPECT/CT scan wordt 2-4 uur na de intraveneuze injectie uitgevoerd. De PET/CT-scan wordt binnen 15-60 minuten na de intraveneuze injectie van de tracer uitgevoerd (14-16). De snellere opname in het skelet is een gevolg van de grotere biologische beschikbaarheid door de lagere eiwitbinding in het bloedplasma. Bovendien is er met moderne digitale PET-scanners de mogelijkheid om de effectieve dosis voor de patiënt te verminderen (17).

De toepassing van Na^{18}F PET/CT was tot op heden beperkt door de hoge kosten en de beschikbaarheid van zowel het PET-systeem als de tracers (18). Echter investeren ziekenhuizen steeds vaker in een nieuwe generatie PET/CT scanner, waardoor de beschikbaarheid toeneemt (18). Hierdoor is het tegenwoordig mogelijk om een lagere dosis te geven en toch een hoge spatiele resolutie te behalen, zelfs met een kortere scantijd. Dit

wordt versterkt door de opkomst van digitale systemen gekoppeld aan een modern CT-deel (18). Voor de weke delen wordt er nu voornamelijk MRI aangevraagd. Gebruikelijk is om de CT-scan vooral voor attenuatiecorrectie doeleinden en anatomische correlatie te gebruiken, maar het is ook mogelijk om de CT-scan te optimaliseren voor de visualisatie van zowel botstructuren als weke delen. Door deze combinatie van een Na^{18}F PET scan en een diagnostische CT kan dit onderzoek in één ziekenhuisbezoek plaatsvinden. Het doel van de vergelijking van statische $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP SPECT/CT met statische Na^{18}F PET/CT is om inzicht te krijgen of de transitie van SPECT/CT naar PET/CT bijdraagt aan de diagnostische workflow. Aan de hand van drie casusvoorbeelden wordt dit toegelicht voor patiënten met klinisch onduidelijke voet- en/of enkelklachten.

Methode

Deze vergelijking is retrospectief uitgevoerd bij patiënten met voet- en/of enkelklachten. De patiënten ondergingen een lichamelijk onderzoek en daarnaast werd er een staande röntgenfoto gemaakt. De patiënten werden geëvalueerd als zowel een statische $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP SPECT/CT (GE Medical Systems Discovery NM/CT 670) als een statische Na^{18}F PET/CT (GE Medical Systems Discovery MI PET/CT 5-Ring) binnen 5 weken van elkaar werden gemaakt. Aangezien er geen dynamische Na^{18}F PET/CT data beschikbaar was, werden alleen de statische beelden van de SPECT en de PET met elkaar vergeleken. Patiënten werden niet meegenomen in de evaluatie wanneer er een interventie tussen de SPECT/CT en de PET/CT scan plaatsvond of indien de patiënt jonger dan 18 jaar was. Alle patiënten tekenden een informed consent formulier voor het anonieme gebruik van de patiëntendata.

Beide scans werden visueel beoordeeld door een orthopedisch chirurg en een nucleair geneeskundige. De medische specialisten bepaalden samen de diagnose. Klinische- en scanparameters werden opgeslagen in een Castor database. Daarnaast werden drie patiëntcasussen uitgebreid beschreven met bijhorende SPECT/CT en PET/CT beeldvorming.

Resultaten

Voor deze vergelijking werden tussen maart 2020 en mei 2020 tien patiënten geëvalueerd. Demografische gegevens, risicofactoren, orthopedische- en scanparameters zijn weergegeven in tabel 1.

Casus 1: een 36-jarige man met een orthopedische voorgeschiedenis van linker enkeldistorsie waarbij verdenking was op gescheurde enkelbanden/ligamenten na een trauma in mei 2019. De patiënt werd een week lang met een brace behandeld, en daarna werden de aanhoudende klachten enkele weken met fysiotherapie behandeld. In maart 2020 presenteerde deze patiënt zich met pijn aan de mediale zijde van de linker enkel, met name bij het belasten van het gewricht. Het gewricht voelde wat onstabiel en het traplopen was pijnlijk. Er trad zwelling op rondom de enkel na de hele dag belasten. De röntgenfoto liet geen afwijkingen van het enkelgewricht zien. Op de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP SPECT/CT en Na^{18}F PET/CT was te zien dat de Na^{18}F PET/CT dezelfde verhoogde opname lieten zien als de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP SPECT/CT, (figuur 1). Door de beperkte spatiele resolutie van de SPECT is er een groter gebied van opname rond de mediale malleolus te zien op de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP SPECT/CT in vergelijking met de Na^{18}F PET/CT. Er was ook een opname rondom de mediale malleolus van de rechter enkel zichtbaar op de Na^{18}F PET/

Table 1. Mediaan en range van demografische gegevens van patiënten, orthopedische-, PET- en SPECT-parameters.

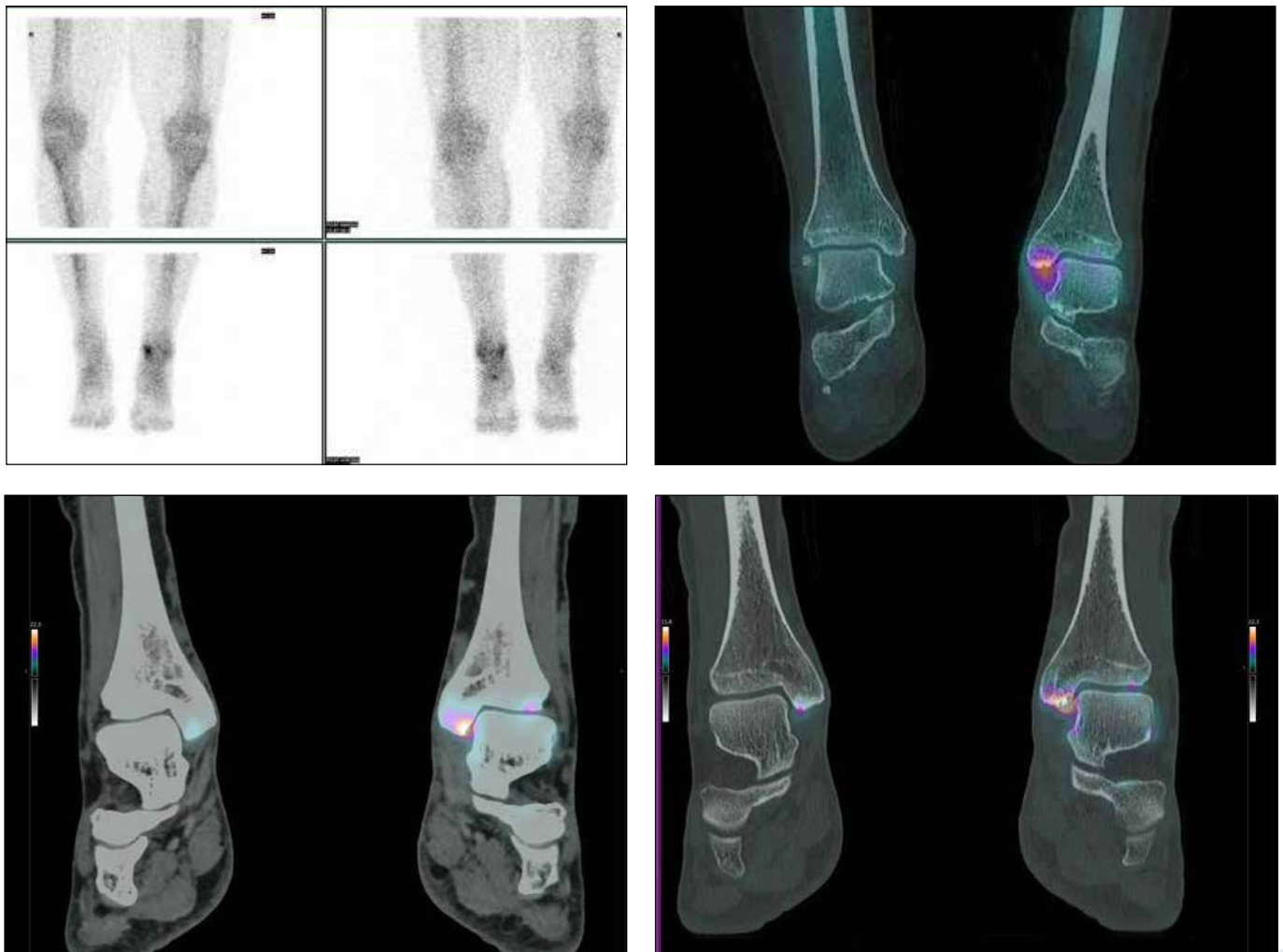
	Patiënten (n=10)
Demografische gegevens	
Leeftijd (jaren)	59 [36-69]
Geslacht (M/V)	3/7
BMI (kg/m ²)	28 [22-37]
Risico factoren	
Diabetes mellitus (ja/nee)	1/9
Roker (ja/nee)	0/10
Orthopedische parameters	
Degeneratieve tekenen op de röntgenfoto (ja/nee)	5/5
Symptomen door trauma (ja/nee)	1/9
Operatie ondergaan in het verleden (ja/nee)	2/8
Pijn lokalisatie	
Enkel (ja/nee)	1/9
Achtervoet (ja/nee)	6/4
Middenvoet (ja/nee)	2/8
Voorvoet (ja/nee),	3/7
PET parameters	
Geïnjecteerde activiteit (MBq/kg)	1,0 [0,8-1,1]
Tijd tussen injectie en statische scan (minuten)	49 [42-71]
Effectieve Dosis (mSv)*	1,9 [1,2-2,1]
SPECT parameters	
Geïnjecteerde activiteit (MBq/kg)	7,4 [4,5-11]
Tijd tussen injectie en statische scan (minuten)	1,9 [1,5-3,0]
Effectieve Dosis (mSv)*	3,4 [3,2-3,8]

* Dit is de totale effectieve dosis van de CT en de tracer samen

CT die niet zichtbaar was op de [^{99m}Tc] Tc-HDP SPECT/CT. Op de CT beelden waren ook tekenen van kleine erosie zichtbaar rond de mediale malleolus links. Met behulp van de Na[¹⁸F]F PET/CT was het mogelijk om deze patiënt te diagnosticeren met meerdere posttraumatische veranderingen na distorsie op ligament-niveau aan de mediale zijde.

Casus 2: een 61-jarige vrouw presenteerde zich in 2016 met gedecompenseerde pes plano valgus graad 2b van de linker enkel. In 2017 werd bij de patiënt ernstige artrose van het os cuneiforme laterale en cuboid vastgesteld. In februari 2020 presenteerde de patiënt zich met een pijnlijke linkervoet. De pijn bevond zich aan de laterale en plantaire zijde

van de hiel. Na lichamelijk onderzoek was het duidelijk dat de patiënt een valgus achtervoet had, met name links, evidente abductie van de voorvoet en ernstige verzakking van de middenvoet (links meer dan rechts). De röntgenfoto liet een platvoet zien, maar zonder degeneratieve tekenen. Bij zowel de [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT als de Na[¹⁸F]F PET/CT werd



Figuur 1. Casus 1 met linksboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ botscintigrafie, rechtsboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ SPECT/CT gefuseerde beelden, linksonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT weke delen geoptimaliseerde beelden, rechtsonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT bot geoptimaliseerde beelden.

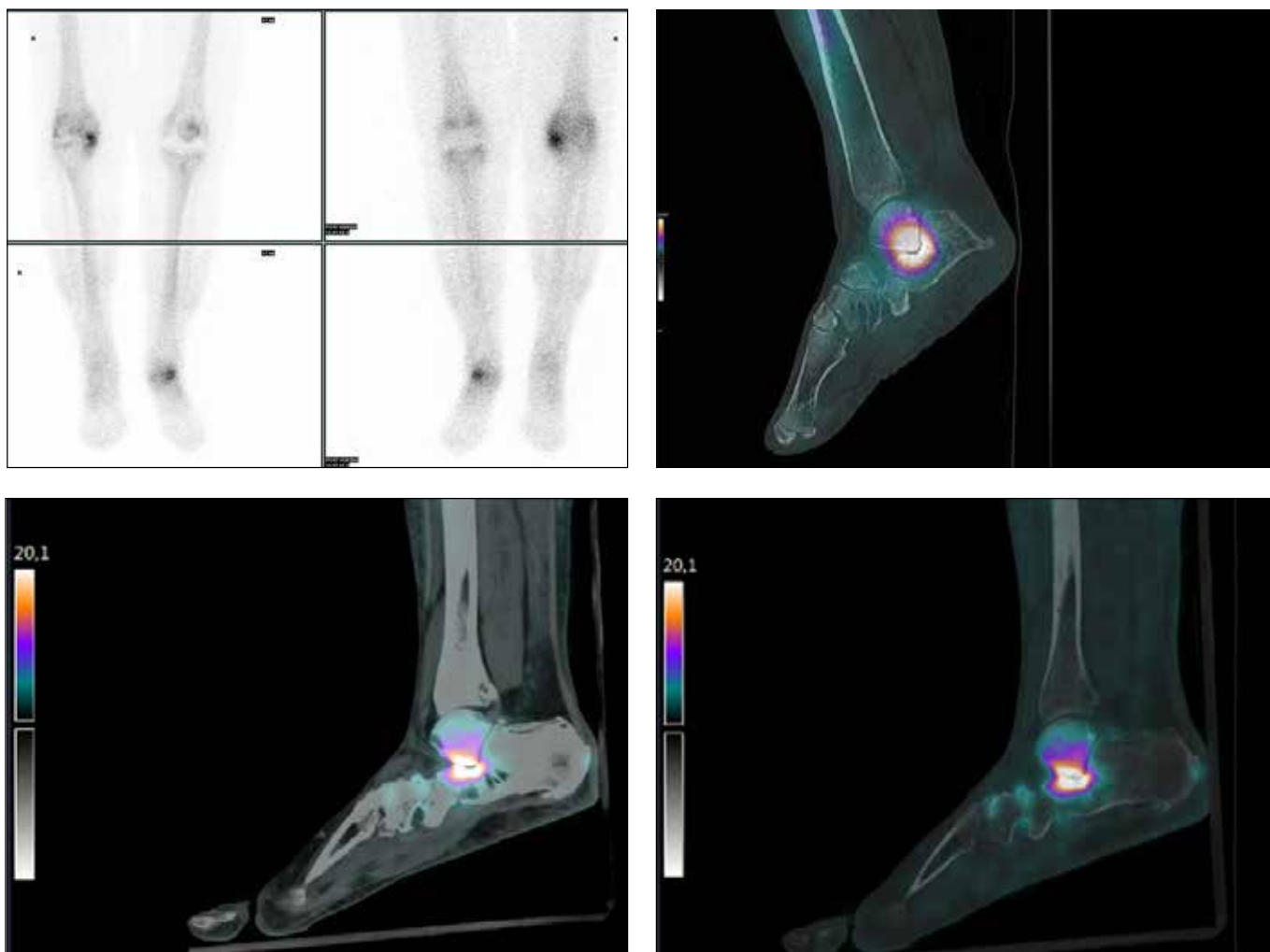
verhoogde opname gezien in het os cuneiforme laterale en cuboid (figuur 2). Naast het verhoogde opname gebied rondom het os cuneiforme laterale en cuboid, is op de $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT ook opname te zien rondom de achillespeesaanhechting en de gewrichten in de middenvoet. De uiteindelijke diagnose was een degeneratieve stijve pes plano valgus met evidente posticus tendinopathie. Dit zou geleid kunnen hebben tot artrose van het os cuneiforme laterale en cuboid.

Casus 3: een 66-jarige vrouw met osteopenie in de orthopedische

geschiedenis. Februari 2020 presenteerde de patiënte zich met pijnklachten aan de laterale zijde van haar enkel en voet. De klachten begonnen in december 2019 na een trauma. De pijn was te lokaliseren achter de laterale malleolus en er was ook een zwelling te zien. Nu loopt de patiënt met krukken en is zij niet in staat om te werken of auto te rijden. Bij het lichamelijk onderzoek werden de volgende bevindingen gedaan: het subtallaire gewricht bewoog soepel, maar met spierweerstand. De patiënt ervoer ook drukpijn anterolateraal en in de loop van de peroneus. De röntgenfoto en de MRI toonden geen

afwijkingen die de klachten konden verklaren.

De patiënt werd gediagnosticeerd met dystrofie en atrofie van de spieren van de rechtervoet. Dit was te zien op de botscintigrafie en de $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ SPECT/CT maar ook in de $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT beelden figuur 3. De $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT beelden toonden ook verhoogde opname aan de mediale zijde van de linkervoet. De $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT weke delen optimalisatie geeft de atrofie van de spieren weer.



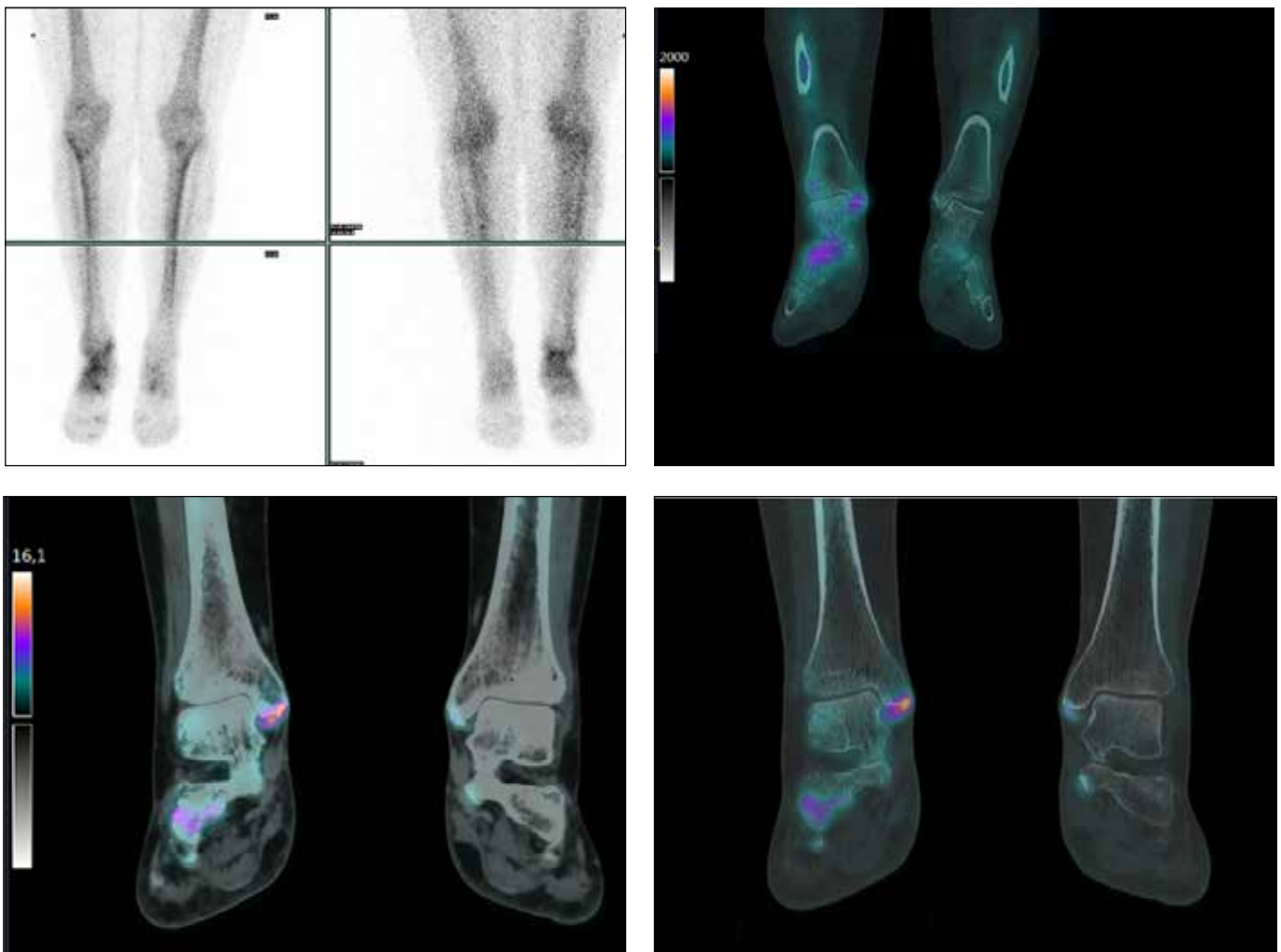
Figuur 2. Casus 2 met linksboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ botscintigrafie, rechtsboven: $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-HDP}$ SPECT/CT gefuseerde beelden, linksonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT weke delen geoptimaliseerde beelden, rechtsonder: $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT bot geoptimaliseerde beelden.

Discussie

In het orthopedische veld is $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET/CT een veelbelovende moleculaire beeldvormingstechniek. PET/CT heeft een aantal onderscheidende voordelen ten opzichte van SPECT/CT: het heeft een hogere (spatiële) resolutie, de scantijd is korter en er is minder stralingsbelasting voor de patiënt. Daarnaast is de traceropname die zichtbaar is op de SPECT/CT scan ook zichtbaar op de PET/CT scan. Dit suggereert dat er geen gebieden met verhoogde opname worden gemist met de PET. Bij het vergelijken van de botscans

met SPECT/CT en PET/CT zijn nu alleen de statische beelden gebruikt. Dit is een stap in de goede richting van de transitie van SPECT naar PET, maar de dynamische gedeelten van de twee modaliteiten zijn echter in dit artikel niet meegenomen. Voor een volledige vergelijking zou dit ook meegenomen kunnen worden. De indruk bestaat dat in veel gevallen de geoptimaliseerde CT van de weke delen een goede substitutie is voor de informatie die bij een klassieke botscan in de 1e en 2e fase wordt verkregen. Bij de analyse van de in tabel 1 genoemde parameters blijkt dat

de tijd tussen de injectie en de statische scan van de SPECT een grote range heeft. Deze grote range werd veroorzaakt door missende rapportage. Dit had waarschijnlijk minimale klinische impact, maar voor toekomstig onderzoek zal dit beter gerapporteerd moeten worden. Momenteel wordt er onderzoek gedaan naar semi-kwantitatieve $\text{Na}[^{18}\text{F}]\text{F}$ PET (SUV), maar dit wordt nog niet standaard toegepast in de kliniek (19,20). SUV kan worden gebruikt bij de follow-up van een patiënt, maar ook bij de vergelijking tussen patiënten. Er moet echter onderzoek gedaan worden of dit van toegevoegde



Figuur 3. Casus 3 met linksboven: [^{99m}Tc]Tc-HDP botscintigrafie, rechtsboven: [^{99m}Tc]Tc-HDP SPECT/CT gefuseerde beelden, linksonder: Na[^{18}F]F PET/CT weke delen geoptimaliseerde beelden, rechtsonder: Na[^{18}F]F PET/CT bot geoptimaliseerde beelden.

waarde is voor de transitie van botscan met SPECT naar PET.

Na[^{18}F]F PET/CT kan mogelijk de kosten van het ziekenhuis verlagen. De MRI scan die voornamelijk voor de weke delen uitgevoerd wordt, zou achterwege gelaten kunnen worden, omdat een geoptimaliseerde weke delen CT tijdens de PET/CT gemaakt kan worden. Bovendien kan dit het diagnostische proces versnellen, wat leidt tot een snellere diagnostiek voor de patiënt. De kosten en de snelheid van het diagnostische proces zouden meegenomen kunnen worden in verder onderzoek naar de transitie van SPECT naar PET.

Conclusie

Na[^{18}F]F PET/CT laat veelbelovende resultaten zien voor een efficiëntere diagnostische workflow bij patiënten met klinisch onduidelijke voet en/of enkelklachten. In dit artikel laten we enkel drie casussen zien en is verder onderzoek nodig om de transitie van de botscan van SPECT/CT naar PET/CT mogelijk te maken. De drie besproken casussen geven een eerste indruk van de brede inzetbaarheid van de Na[^{18}F]F PET/CT vooral als de CT-component wordt geoptimaliseerd voor de weke delen.

j.i.barends@lumc.nl ♦

Referenties

1. Saha S, Burke C, Desai A, Vijayanathan S, Gnanasegaran G. SPECT-CT: applications in musculoskeletal radiology. *Bri J Radiol.* 2013;86(1031):20120519
2. Greenspan A, Greenspan A. *Orthopedic imaging.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004
3. Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumour imaging: Technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med.* 2003;33:205-18
4. Horger M, Bares R. The Role of Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Benign and

- Malignant Bone Disease. *Semin Nucl Med.* 2006;36:286-94
5. Saha S, Burke C, Desai A, Vijayanathan S, Gnanasegaran G. SPECT-CT: applications in musculoskeletal radiology. *British J Rad.* 2013;86:20120519
 6. Moses W. Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* 2011;648:S236-S240
 7. van der Bruggen W, Hagelstein-Rotman M, de Geus-Oei L, Smit F, Dijkstra P, Appelman-Dijkstra N et al. Quantifying skeletal burden in fibrous dysplasia using sodium fluoride PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;47:1527-37
 8. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol.* 2015;55:59-67
 9. Beheshti M. Clinical Utility of 18NaF PET/CT in Benign and Malignant Disorders, An Issue of PET Clinics. London: Elsevier Health Sciences; 2012.
 10. Brenner A, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The Bone Scan. *Semin Nucl Med.* 2012;42:11-26
 11. Jadvar H, Desai B, Conti P. Sodium 18F-Fluoride PET/CT of Bone, Joint, and Other Disorders. *Semin Nucl Med.* 2015;45:58-65
 12. Mick C, James T, Hill J, Williams P, Perry M. Molecular Imaging in Oncology: 18F-Sodium Fluoride PET Imaging of Osseous Metastatic Disease. *Am J Roentgenol.* 2014;203:263-71
 13. Positron Emission Tomography Drug Products; Safety and Effectiveness of Certain PET Drugs for Specific Indications [Internet]. Federal Register. 2020 [cited 19 March 2020]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2000/03/10/00-5865/positron-emission-tomography-drug-products-safety-and-effectiveness-of-certain-pet-drugs-for>
 14. Segall G, Delbeke D, Stabin M, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R et al. SNM Practice Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans 1.0. *J Nucl Med.* 2010;51:1813-20
 15. Fischer D. Musculoskeletal Imaging Using Fluoride PET. *Semin Nucl Med.* 2013;43:427-33
 16. Beheshti M, Mottaghy F, Payche F, Behrendt F, Van den Wyngaert T, Fogelman I et al. 18F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1767-77
 17. Esser J, Owers E, Pont C. Procedure guidelines nuclear medicine
 18. Bijwaard H. Inventarisatie van ontwikkelingen van PET-CT [Internet]. Rivm.nl. 2011 [cited 19 March 2020]. Available from: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/300080008.pdf>
 19. Perk T, Chen S, Harmon S, Lin C, Bradshaw T, Perlman S et al. A statistically optimized regional thresholding method (SORT) for bone lesion detection in 18F-NaF PET/CT imaging. *Phys Med Biol.* 2018;63:225018
 20. Lapa P, Marques M, Costa G, Iagaru A, Pedroso de Lima J. Assessment of skeletal tumour burden on 18F-NaF PET/CT using a new quantitative method. *Nucl Med Commun.* 2017;38:325-32