

Functional imaging in pheochromocytoma and paraganglioma



A. van Berkel, MD, PhD

Januari 27, 2021

Radboud Universiteit Nijmegen

Promotors:

Prof. H.J.L.M. Timmers, MD, PhD

Prof. A.R.M.M. Hermus, MD, PhD

Prof. M. Gotthardt, MD, PhD

Feochromocytomen en paragangliomen (PPGL) zijn zeldzame neuro-endocriene tumoren die een overmaat aan stresshormonen produceren. Het klinisch beeld is wisselend. In de meeste gevallen zijn de tumoren goedaardig, maar sommige zijn kwaadaardig. In dit proefschrift werd de bruikbaarheid van functionele beeldvormende technieken onderzocht voor de diagnostiek en behandeling van feochromocytomen en paragangliomen.

In een retrospectieve internationale multicenter studie werd de additionele waarde van ^{123}I -meta-jood-benzylguanidine (^{123}I mIBG) scintigrafie naast anatomische beeldvormende technieken (CT of

MRI) onderzocht voor de diagnostiek en behandeling van PPGL. De lokale verslagen van het beeldvormend onderzoek van 236 unilaterale adrenale, 18 bilaterale adrenale, 48 unifocale extra-adrenale, 12 multifocale en 26 gemetastaseerde PPGLs werden centraal beoordeeld door twee onafhankelijke onderzoekers die geblindeerd waren voor de daadwerkelijke diagnose van de patiënt. We lieten zien dat voor de initiële lokalisatie van een PPGL middels CT of MRI, het extra maken van een ^{123}I mIBG scan zelden de diagnostische accuraatheid verbetert en soms zelfs kan leiden tot incorrecte diagnoses. Deze resultaten suggereren dat de waarde van ^{123}I mIBG scintigrafie beperkt is.

In het proefschrift werd onderzocht of door het semi-kwantitatief meten van de opname van ^{123}I mIBG op ^{123}I mIBG scans onderscheid gemaakt kan worden tussen een feochromocytoom en normaal bijnierweefsel. Bovendien werd onderzocht of er genotype-specifieke verschillen bestaan in ^{123}I mIBG opname en of dit verband houdt met de expressie van eiwitten die betrokken zijn bij de opname van ^{123}I mIBG in de tumorcel. Daartoe werden 62 PPGLs van 24 patiënten met mutaties in *SDHA/B/D*, *VHL*, *RET*, *NF1*, *MAX* en 33 sporadische tumoren onderzocht. De opname van ^{123}I mIBG werd semi-kwantitatief gemeten op pre-operatieve ^{123}I mIBG scans. Tumor-tot-lever en bijnier-tot-lever ratio's werden berekend en correlaties met klinische kenmerken en het genotype werden onderzocht. Het onderzoek liet zien dat met behulp van semi-kwantitatieve ^{123}I mIBG opname er

onderscheid gemaakt kan worden tussen een feochromocytoom en opname in fysiologisch bijnierweefsel. Alhoewel er genetische verschillen werden gevonden in de expressie van transporteiwitten betrokken bij opname van ^{123}I mIBG, werden er geen verschillen in ^{123}I mIBG opname gevonden tussen verschillende genotypen.

In het proefschrift werd de hypothese getoetst of de toegenomen opname van 2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose 2- ^{18}F FDG in PPGLs met een onderliggende succinaat dehydrogenase (*SDH*) mutatie, een teken is van verhoogde glycolytische activiteit en correleert met de expressie van eiwitten betrokken bij de opname van glucose en glycolyse. Er werden 27 PPGLs onderzocht van 12 patiënten met mutaties in *SDHB/D*, *RET*, *NF1*, *MAX* en 15 sporadische tumoren. 2- ^{18}F FDG PET/CT scans waren preoperatief verricht en de gestandaardiseerde opname waarden (SUVs) werden bepaald in de tumoren. De expressie van eiwitten betrokken bij de glucose opname (GLUT-1 en -3), fosforylering (HK-1, -2 en -3), glycolyse (MCT-4) en angiogenese (VEGF, CD34) in de PPGLs werd bepaald middels immunohistochemische kleuring van paraffine weefselcoupes. Deze expressie werd gecorreleerd aan de SUVs. In het onderzoek lieten we zien dat SUVs in *SDH*-gerelateerde PPGLs significant hoger zijn dan in de overige tumoren. De expressie van HK-2 en HK-3 was significant hoger in *SDH*-gerelateerde PPGLs dan sporadische PPGLs. De expressie van HK-2 en VEGF was significant hoger in *SDH*-gerelateerde PPGLs dan in tumoren met een ander genotype. Er waren geen verschillen in de expressie

van GLUT-1, GLUT-3 en MCT-4. SUVs correleerden significant met de expressie van HK-2, HK-3, VEGF en MCT-4. Op basis van deze resultaten concludeerden we dat de activatie van aërobe glycolyse in *SDH*-gerelateerde PPGLs blijktbaar tot een hogere 2-[¹⁸F]FDG stapeling leidt via een toename in fosforylering in plaats van een toename in de expressie van glucose transporters.

In een vervolgstudie werden de determinanten van 2-[¹⁸F]FDG stapeling in PPGLs in meer detail onderzocht. Tevens werd de toegevoegde waarde van dynamische PET/CT scans boven standaard statische PET/CT scans voor het onderscheiden van verschillende genotypen onderzocht. Dynamische 2-[¹⁸F]FDG PET/CT scans werden gemaakt in 13 PPGLs van 11 patiënten met genetische mutaties in *SDHA/B/D*, *VHL*, *RET* en *NF1* en 13 sporadische PPGLs. Farmacokinetische analyse vond plaats met behulp van een twee-compartiment kinetisch model van de tracer 2-[¹⁸F]FDG. De snelheidsconstante voor het glucose transport over de celmembraan (K_1 (in), k_2 (uit)) en intracellulaire fosforylatie (k_3) alsmede het fractionele bloedvolume werden berekend met behulp van niet-lineaire regressie-analyse. Het *in vivo* glucose metabolisme werd berekend met behulp van Patlak lineaire regressie-analyse. SUVs werden gemeten op

additionele statische PET/CT scans. We vonden dat *SDH*-gerelateerde PPGLs gekenmerkt worden door een hoge snelheid van 2-[¹⁸F]FDG fosforylering. Tevens lieten wij voor het eerst zien dat met behulp van dynamische 2-[¹⁸F]FDG PET/CT het *in vivo* tumor metabolisme in patiënten met PPGLs bepaald kan worden.

In het proefschrift werd ook voor het eerst de waarde van 2-[¹⁸F]FDG PET/CT naast anatomische beeldvorming middels CT onderzocht om progressie van ziekte vast te stellen in patiënten met gemetastaseerde PPGLs. Hiervoor werden 264 2-[¹⁸F]FDG PET/CT scans geanalyseerd van 60 patiënten die prospectief geïncludeerd waren in de First International Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paraganglioma (FIRSTMAPPP) studie. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 2 multicenter studie wordt momenteel de klinische werkzaamheid van het medicijn sunitinib (een angiogenese remmer) onderzocht in PPGL patiënten met progressieve en inoperabel gemetastaseerd ziekte. Zowel contrast CT als 2-[¹⁸F]FDG PET/CT scans werden gemaakt op baseline en elke drie maanden gedurende de behandeling tot het moment waarop progressieve ziekte werd vastgesteld op de CT scan volgens RECIST 1.1 criteria. In ons onderzoek hebben we de metabole respons bepaald met behulp van de PET Response Criteria

in Solid Tumors (PERCIST 1.0) en de criteria van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Metabole respons werd geclassificeerd als stabiele metabole ziekte (SMD) of progressieve metabole ziekte. Het onderzoek toonde dat metabole respons monitoring met behulp van 2-[¹⁸F]FDG PET/CT van aanvullende waarde is voor het monitoren van respons op therapie in patiënten met gemetastaseerd PPGL. In het merendeel van de patiënten werd progressie van ziekte eerder vastgesteld met behulp van ¹⁸F-FDG PET/CT dan met op CT gebaseerde RECIST criteria, met name door het vroeger detecteren van nieuwe botmetastasen.

Concluderend, lieten de onderzoeken in het proefschrift zien dat functionele beeldvorming zeer geschikt is voor PPGLs, zowel om deze te lokaliseren als om ze te karakteriseren wat betreft hun tumor metabolisme. Functionele beeldvorming kan helpen om PPGLs met verschillende onderliggende genetische achtergrond van elkaar te onderscheiden en tumoren met maligne gedrag op te sporen. Het onderzoek liet ook zien dat functionele beeldvorming ten opzichte van anatomische beeldvorming aanvullende informatie geeft bij de beoordeling van therapie respons.

anouk.vanberkel@radboudumc.nl ♦